UNIVERSITE DE BORDEAUX

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1969 - THESE N° 211

GÉNÉTIQUE DES MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
Le Vendredi 31 Octobre 1969

par **Jacques BANCONS**

Né le 28 Janvier 1940 à PAU (Pyrénées Atlantique)

Interne des Hôpitaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. J. J. DUBARRY, *Professeur* . . . . . Président

G. DELORME, *Professeur* . . . . . } Juges

L. CORCELLE, *Agrégé* . . . . . }

J. TAVERNIER, *Agrégé* . . . . . }

IMPRESSION OFFSET, 28, RUE DU MARÉCHAL-JOFFRE - BORDEAUX - TÉL. 52.95.36

UNIVERSITE DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1969 - THESE N° 211

GÉNÉTIQUE DES MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
Le Vendredi 31 Octobre 1969

par **Jacques BANCONS**
Né le 28 Janvier 1940 à PAU (Pyrénées Atlantique)
Interne des Hôpitaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. J.J. DUBARRY, *Professeur* . . . . . Président
G. DELORME, *Professeur* . . . . . Juges
L. CORCELLE, *Agrégé* . . . . . Juges
J. TAVERNIER, *Agrégé* . . . . . Juges

IMPRESSION OFFSET, 28, RUE DU MARÉCHAL-JOFFRE - BORDEAUX - TÉL. 52.95.36

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la Mémoire de mon Père.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0001

A la Mémoire de Pierre MENDIHARAT.

A ma Famille.

A mes Amis.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. TAVERNIER

Maître de Conférence Agrégé d'Electroradiologie
Electroradiologiste des Hôpitaux
(diagnostic et thérapeutique)

Nous avons pu apprécier la clarté et la minutie de votre enseignement.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Monsieur le Docteur L. CORCELLE

Agrégé libre d'ophtalmologie,
Ophtalmologiste des Hôpitaux, Chef de Service,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1939-1945,
Officier des Palmes Académiques,
Médaille de la reconnaissance française.

4 Décembre 1967 ... L'Amitié et la Fidélité ne sont pas pour vous de vains mots.

Votre présence dans ce Jury en témoigne.

Monsieur le Professeur G. DELORME

Professeur d'Electrologie médicale,
Membre du Conseil National de l'Electrologie médicale,
Radiologiste des Hôpitaux, Chef de Service,
Chevalier des Palmes Académiques.

Vous avez d'abord suscité notre vocation de radiologiste, vous nous permettez maintenant d'approfondir nos connaissances en Radiologie Digestive.
Nous vous assurons de notre profond respect.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur J.J. DUBARRY , Professeur

Professeur d'hydro-climatologie thérapeutique et de clinique des maladies de l'appareil digestif
Médecin des Hôpitaux, chef de service,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier des Palmes Académiques,
Commandeur du Mérite Social,
Cavaliere ufficiale nell ordine al merito della republica italiana,
Commandeur de l'ordre du Mérite Civil Espagnol.

Monsieur et cher Maître,

Vous nous avez persuadé d'entreprendre ce travail sur un sujet qui vous doit beaucoup.

Comme Externe, vous nous avez initié à la Gastro-Entérologie. Interne, nous avons continué à profiter de la richesse de votr enseignement. Vous nous avez enfin permis d'être, au-delà de l'Internat, votre collaborateur et surtout votre Elève.

Nous espérons mériter la confiance que vous ne cessez de nous témoigner.

INTRODUCTION

L'hérédité est la transmission aux enfants des caractères innés des ascendants, c'est-à-dire de tous ceux qui, proches ou lointains, ont concouru, par le jeu des reproductions successives, à la formation de chaque individu (A. TOURAINE).

La génétique constitue la science de l'hérédité, science très récente mais qui, déjà, a pris de nouvelles dimensions grâce, en particulier, au calcul statistique.

La meilleure connaissance de la pathologie des chromosomes et l'avènement de l'informatique médicale ne peuvent que lui donner une extension plus grande encore.

Nous avons, volontairement, négligé dans notre travail, cet aspect statistique pur de la génétique car notre formation ne nous autorisait pas à envisager le sujet sous cet angle.

Nous avons largement profité de l'expérience de J.J. DUBARRY qui, depuis plus de 20 ans s'intéresse à la génétique des ulcères en même temps qu'il est l'auteur d'une théorie originale sur leur mode de transmission. Nous avons également puisé dans ses nombreuses publications sur l'hérédité des polyposes et des cancers.

La monographie de MAC CONNELL "The genetics of gastro-intestinal disorders" nous a été très précieuse par l'imposant index bibliographique qu'elle contient.

Après un bref rappel de quelques notions élémentaires en génétique, nous avons tout d'abord envisagé l'hérédité dans la maladie ulcéreuse. Elle ne fait plus aucun doute pour personne, mais le mode de transmission, dominant ou récessif, la nature du matériel génétique et en particulier le rôle exact des groupes sanguins sont encore l'objet de nombreuses discussions.

.../...

En ce qui concerne l'hérédité des cancers, traitée ensuite, la réalité d'une transmission d'origine génétique est moins certaine bien que l'existence de quelques pedigrees évocateurs soit troublante.

Les polyposes digestives sont moins mystérieuses, la transmission sur un mode dominant et la potentialité néoplasique sont définitivement admises.

Quant à la maladie de Cröhn et à la recto-colite ulcéro-hémorragique, les auteurs anglo-saxons pensent, s'appuyant sur l'existence de certaines observations familiales, qu'un facteur génétique peut intervenir dans leur transmission. L'incidence de ces deux affections est trop faible dans nos régions pour que nous puissions le confirmer ou le démentir.

Nous nous proposons donc de passer en revue les travaux qui ont trait à ces diverses affections du tube digestif, laissant de côté les affections des glandes annexes de l'appareil digestif où un facteur génétique est, soit envisagé, soit démontré comme, par exemple, l'hémochromatose, la maladie de RENDU-OSLER et, peut-être, certaines pancréatites.

RAPPEL DE GENETIQUE

C'est en 1865 que le moine Johann MENDEL fixait les lois fondamentales de l'hérédité. Elles furent oubliées pendant près de 35 ans, puis, de nouveau, découvertes par CORRENS, TSCHERMAK et H. de VRIES.

En 1891, VON HANSEMAN dénombrait les chromosomes de 3 cellules du tissu normal. Les années qui suivirent virent de nombreux auteurs s'attacher à l'étude des chromosomes, sans d'ailleurs pouvoir se mettre d'accord sur leur nombre. WINIWARTER approcha la vérité en proposant :

46 autosomes + X chez l'homme

46 autosomes + 2 X chez la femme.

Il faut attendre 1956, avec IJIO et LEVAN, pour arriver au chiffre de 46 chromosomes.

Le génotype de l'homme est donc caractérisé par 23 paires de chromosomes :

22 paires d'autosomes

2 chromosomes sexuels

XX chez la femme

X Y chez l'homme

Depuis les travaux de MORGAN, on admet que sur toute la longueur du chromosome sont disposées, en séries linéaires, des unités auxquelles on donne le nom de GENES et à la possession desquels est lié le développement des caractères héréditaires. Chacun de ces gènes occupe, sur un point du chromosome, une position fixe ou locus. Un gène semblable occupe la même position fixe de l'autre chromosome de la paire : les gènes sont ALLELES. Les caractères

.../...

monofactoriels sont ceux produits par un couple de gènes allèles.

Le gène pathologique peut exister sur l'un et l'autre des chromosomes de la paire qui est en jeu dans un cas particulier : le sujet est dit HOMOZYGOTE pour le gène en question.

Parfois le gène pathologique est présent sur un seul des chromosomes, l'autre portant le gène normal : on dit que le sujet est HETEROZYGOTE pour le gène considéré, ce qui, en génétique, permet de distinguer plusieurs types d'hérédité.

Nous envisagerons donc, successivement :

- l'hérédité autosomique : dominante, récessive

- l'hérédité liée au sexe.

1°/ Hérédité autosomique

Il s'agit du mode de transmission des caractères portés par les 22 paires d'autosomes.

- Hérédité dominante

Par définition est dominant un gène qui produit le même effet chez un sujet homo ou hétérozygote. La notion de dominance implique l'existence de 3 caractères essentiels :

. l'un des deux ascendants directs du malade, père ou mère est toujours atteint,

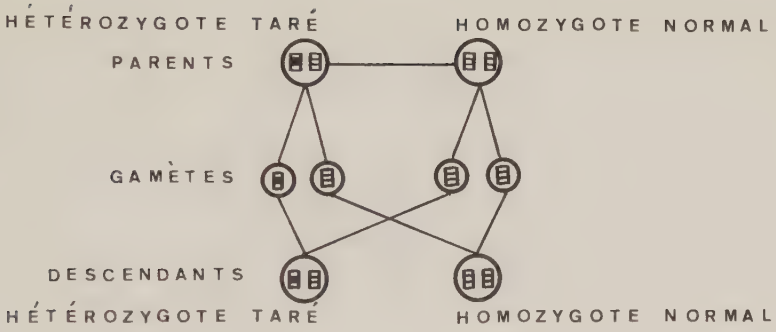
. dans une fratrie de germains (génération de frères et de soeurs) un sujet sur deux environ est atteint,

. les descendants normaux auront, eux-mêmes, une descendance normale.

.../...

Il y a 5 possibilités d'union dont les deux premières sont les plus fréquentes :

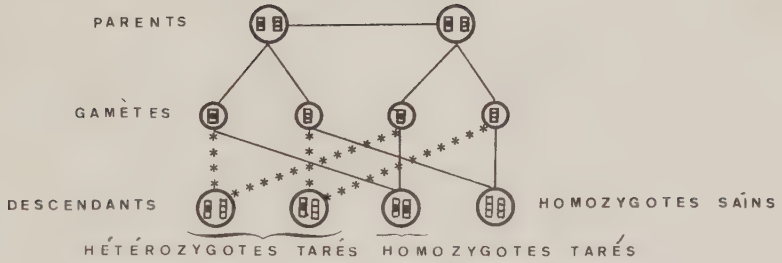
1 - Union d'un hétérozygote taré et d'un homozygote normal.



Cette union donne 50 % d'hétérozygotes tarés et 50 % d'homozygotes sains. Il est, en fait, assez rare de trouver cette proportion exacte dans les fratries humaines, proportion qui est seulement respectée dans les grands nombres et qui dépend également du hasard. Le test de PEARSON permet de savoir si une différence entre deux proportions est statistiquement significative. Il existe des tables qui permettent de lire directement P, probabilité pour qu'un certain écart entre les proportions observées et attendues soit dû au hasard en fonction de X^2.

.../...

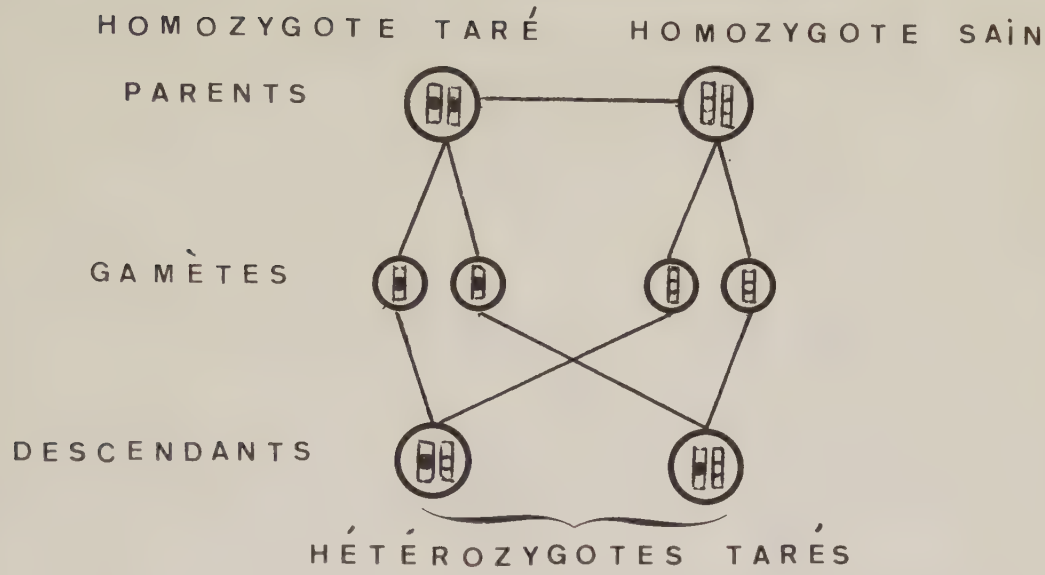
2 - Union de deux hétérozygotes tarés.



On obtiendra 75 % de tarés (50 % d'hétérozygotes et 25 % d'homozygotes) et 25 % d'homozygotes sains.

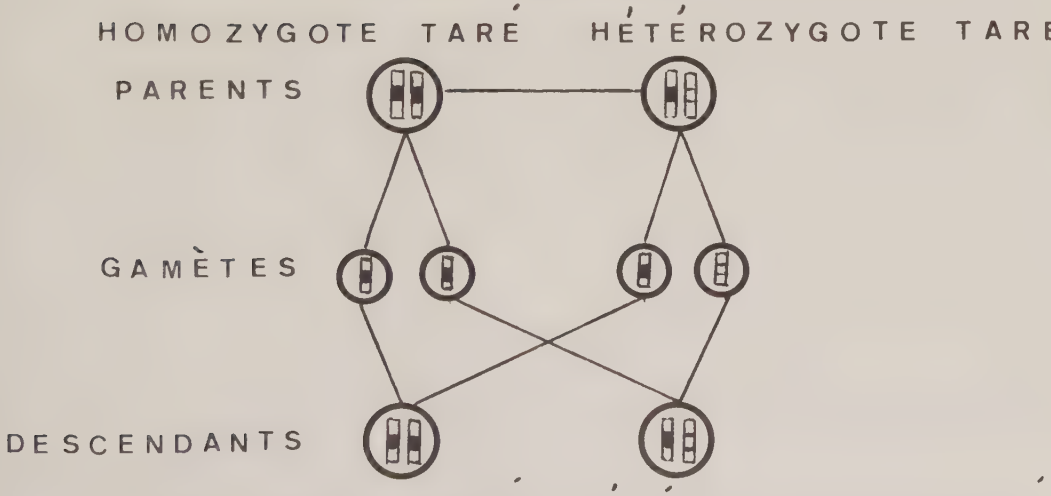
.../...

3 - Union entre un homozygote taré et un partenaire sain.



Cette union produit 100 % d'hétérozygotes tarés.

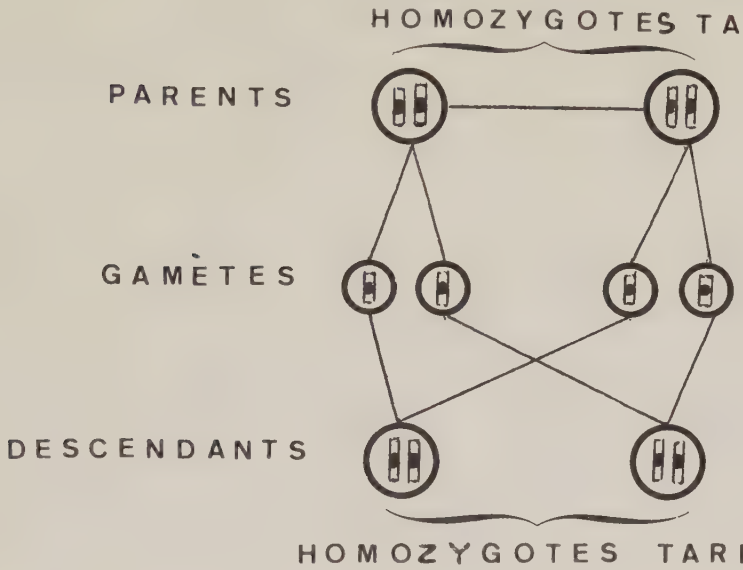
4 - Union entre homozygote taré et hétérozygote taré.



.../...

On obtient dans ce cas 50 % de sujets homozygotes tarés et 50 % d'hétérozygotes tarés.

5 - Union entre 2 homozygotes tarés .



On obtient bien sûr 100 % d'homozygotes tarés.

- Hérédité récessive

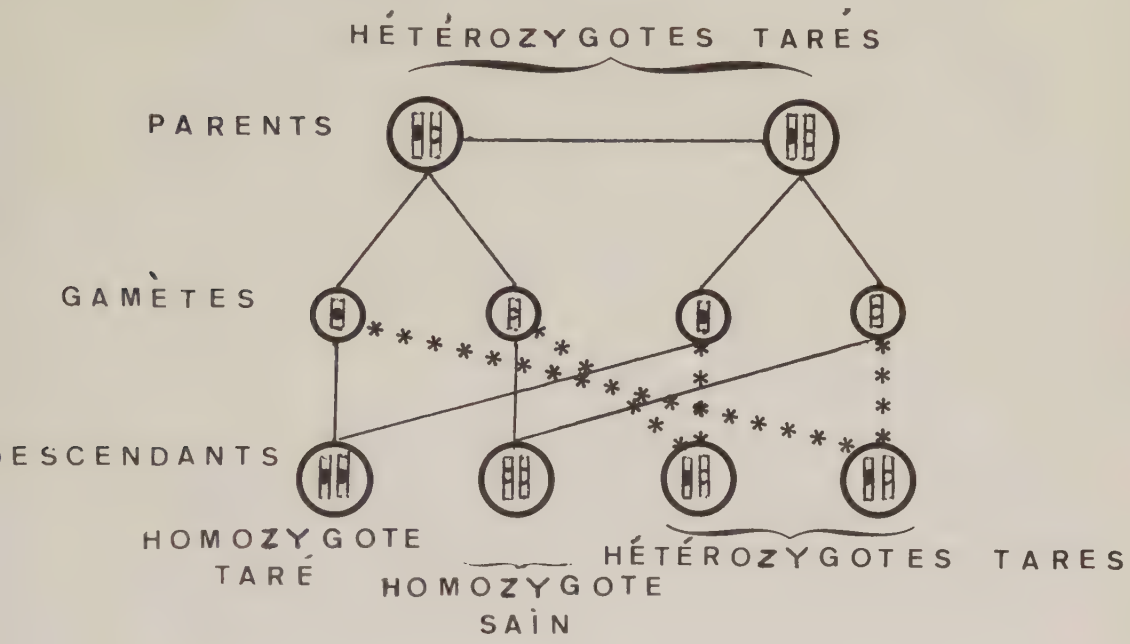
Un gène récessif n'exerce son effet que s'il est présent sur les deux chromosomes de la paire. S'il n'existe que sur un chromosome, il n'exerce aucune action car il est inhibé, ou plutôt dominé par l'allèle normal présent sur l'autre chromosome. Un hétérozygote pour un gène récessif est donc phénotypiquement normal.

Un sujet atteint d'une maladie récessive :

- descend presque toujours de deux parents dont l'apparence est normale.

- a 3 germains normaux. En effet, le croisement le plus fréquent est celui de deux hétérozygotes, ce qui donne : 25 % d'homozygotes normaux, 50 % d'hété-

rozygotes normaux et 25 % d'homozygotes tarés. Il y a donc 3 sujets sains pour un malade.



- n'a que des enfants malades s'il s'unit avec un partenaire atteint de la même maladie

- n'a que des enfants sains si le partenaire est lui-même sain.

- est souvent issu d'un mariage consanguin et d'autant plus souvent que la maladie est plus rare. En particulier le mariage entre cousins germains multiplie les risques de transmission héréditaire du caractère hétérozygote et d'obtenir des homozygotes. En effet, si un sujet est porteur d'un gène à l'état hétérozygote il a une chance sur deux de l'avoir reçu du père par exemple. L'oncle ou la tante ont également une chance sur deux d'avoir le

.../...

gène et une chance sur deux de l'avoir transmis au cousin, soit au total : 1/2 x 1/2 x 1/2 = 1/8 de chance pour le cousin d'être hétérozygote. Si nous admettons au hasard le mariage de deux hétérozygotes de fréquence 1/50ème, la fréquence des homozygotes est alors de 1/50 x 1/50 = 1/2.500. Entre cousins germains elle devient 1/50 x 1/8 = 1/400ème.

- Difficultés et exceptions aux lois de l'hérédité autosomique

a/ Difficultés statistiques

Les lois de MENDEL sont valables lorsque les familles sont nombreuses (ainsi en est-il avec les croisements expérimentaux de végétaux ou d'animaux, souris par exemple). Mais les familles humaines étant beaucoup moins vastes il se peut que lors d'une enquête génétique on constate que les proportions ne sont plus respectées.

Ceci est surtout important pour l'hérédité récessive. La longueur des fratries de germains est en moyenne de 2,6 dans les pays occidentaux ; il s'ensuit que la transmission héréditaire d'une tare récessive n'est pas toujours décelée.

Il est une autre conséquence de la brièveté des fratries : c'est la discordance entre les proportions observées et théoriques de sujets tarés.

Dans le cas de tare dominante, si le nombre de pedigrees étudiés est assez important, les déviations dépendant du hasard peuvent être facilement corrigées. Par contre, en récessivité, la compensation ne peut être complète , ces statistiques étant faussées du fait qu'en sont exclues un certain nombre de familles dont les parents

.../...

hétérozygotes n'ont pas eu d'enfants tarés. La proportion de sujets tarés sera donc plus élevée que celle théoriquement attendue.

La méthode des germains de WEINBERG permet de corriger les erreurs qui se produisent fatalement dans le recensement des fratries de parents hétérozygotes. Elle est fondée sur le fait que trop d'enfants phénotypiquement normaux échappent au recensement, ou, en d'autres termes, que trop d'enfants tarés sont recensés. Les résultats sont faussés parce que, parmi les fratries issues de parents hétérozygotes, seules sont reconnues celles dans lesquelles au moins un enfant taré est apparu. WEINBERG a montré que la proportion de 3 normaux pour 1 taré doit être calculée parmi les frères et les soeurs, les germains de chaque enfant taré.

b/ Difficultés liées aux gènes eux-mêmes

Deux facteurs modifient les lois mendéliennes.

. la pénétrance du gène

même dominant, un gêne ne se manifeste pas toujours. La pénétrance d'un gène est la fréquence avec laquelle ce gène produit ses effets. On dit que la pénétrance d'un gène est élevée s'il se manifeste chez la plupart des individus qui le possèdent.

. l'expressivité du gène

c'est la plus ou moins grande importance des manifestations déterminées par un gène particulier.

Par exemple, dans l'ANONYCHIE, le nombre d'ongles qui manquent est plus ou moins grand.

. les mutations géniques

c'est l'altération de la constitution d'un gène, altération qui

.../...

provoque une modification brusque de son action. Cette modification est immédiatement et totalement héréditaire.

c/ Difficultés liées à l'environnement

Le milieu dans lequel un sujet a vécu influence, de façon certaine, l'extériorisation d'une tare. Ces facteurs d'environnement ou facteurs péristasiques peuvent jouer pendant la vie intra-utérine, l'enfance ou l'âge adulte. Nous ignorons tout de leur mode d'action et presque tout de leur nature (excepté dans quelques cas particuliers, les stress ulcérigènes par exemple).

Le danger est donc dans une enquête génétique d'attribuer à l'hérédité seule ce qui revient à l'environnement ou parfois à la combinaison de ces deux éléments. Il n'existe ici aucune loi statistique permettant d'éviter le piège.

Seule l'étude de la pathologie des jumeaux vivant ou non dans le même milieu permet d'approcher l'importance respective des facteurs génétiques et de l'environnement.

d/ Difficultés liées aux enquêtes génétiques

La manière de mener une enquête génétique est essentiellement variable et tous les critères pourraient être discutés. Le diagnostic tout d'abord, et il paraît indispensable de l'asseoir sur des bases cliniques, radiologiques et anatomiques.

L'enquête familiale ensuite car elle dépend, pour une bonne part, du médecin lui-même et de la minutie avec laquelle il mène son interrogatoire. Aussi, en milieu hospitalier, le taux de cas familiaux est-il beaucoup plus faible qu'en clientèle de cabinet où c'est celui qui s'intéresse à ces problèmes qui fait personnellement l'enquête. Elle dépend encore du malade lui-même, de sa coopération, de

.../...

son intelligence. La nature de l'affection qui est l'objet d'une enquête génétique joue également un grand rôle. Il est, en effet, certain que l'interrogatoire pourra être poussé beaucoup plus loin quand il s'agit d'une maladie ulcéreuse par exemple. Dans le cadre d'une néoplasie, il est toujours limité par la crainte d'éveiller l'attention du patient.

Cette liste n'est pas limitative et il faut considérer aussi le choix de la population témoin, la valeur des certificats de décès ou des registres hospitaliers quand il s'agit de membres de la famille décédés, la difficulté de remonter au-delà de 3 ou 4 générations, car on ne bénéficie pas alors de puissants moyens de la médecine moderne et le diagnostic devient incertain.

2°/ Hérédité liée au sexe

a/ Caractères liés au chromosome Y

Ils doivent seuls être considérés comme liés au sexe. Ils concernent tous les garçons sans exception dans une même famille. Un seul de ces caractères a été isolé : il s'agit de la transmission d'une pilosité en houppe au niveau du pavillon de l'oreille.

b/ Caractèresliés au chromosome X

Il est toujours dominant chez l'homme (puisqu'il n'existe pas d'allèle sur l'Y).

Il peut être dominant ou récessif chez la femme.

Huit combinaisons sont possibles chez ses enfants :

1 - Gène dominant porté par X chez la femme.

.../...

25 % de femmes tarées
25 % de femmes normales
25 % d'hommes tarés
25 % d'hommes normaux.

2 - Gène dominant porté par X chez l'homme

50 % de femmes tarées
50 % d'hommes normaux

3 - Gène récessif porté par X chez la femme

25 % de femmes normales
25 % de femmes phénotypiquement normales mais hétérozygotes
25 % d'hommes normaux
25 % d'hommes tarés.

4 - Gène récessif porté par X chez l'homme

50 % de femmes hétérozygotes
50 % d'hommes normaux

5 - Gène récessif porté par X chez femme hétérozygote et homme normal.

25 % de femmes hétérozygotes
25 % de femmes tarées
25 % d'hommes normaux
25 % d'hommes tarés.

.../...

6 - Gène récessif porté par X avec femme homozygote et homme normal.

50 % de femmes hétérozygotes
50 % d'hommes tarés.

7 - Gène récessif avec femme homozygote et homme taré.

100 % tarés.

8 - Gène porté par Y.

50 % de femmes normales
50 % d'hommes tarés.

3°/ Cas particulier des groupes sanguins A B O

Une des 23 paires de chromosomes du noyau de l'érythroblaste tient sous sa dépendance les propriétés des groupes A B O.

Sur chacun des chromosomes de cette paire se trouve, un même niveau, un locus occupé par un gène correspondant à ces propriétés : il s'agit, soit de A, soit de B, soit de O : ce sont les 3 allèles du système .

Six génotypes sont possibles :

3 comportant 2 gènes identiques, ce sont les homozygotes O/O, A/A, B/B.

3 comportent 2 gènes différents, ce sont les hétérozygotes A/O, B/O, A/B. L'hérédité est ici de type polyallélique.

En plus des gènes A B O proprement dits, il existe un

.../...

certain nombre de systèmes géniques extra-globulaires qui peuvent se retrouver dans toutes les sécrétions humaines, mais plus particulièrement dans la salive et le suc gastrique.

1 - Dans la salive

- Sujets secréteurs et non secréteurs

En 1926, YAMAKAMI a découvert l'existence d'antigènes solubles A et B dans la salive de 80 % des individus. Ces antigènes portent le nom de "substances hydrosolubles de groupe" et les individus qui les possèdent sont "secréteurs". Il y a 75 à 80 % de secréteurs possédant les antigènes suivants :

. A et H chez les sujets du groupe A

. B et H chez les sujets du groupe B

. A, B et H chez les sujets du groupe A B

. H chez les sujets du groupe O.

La transmission du caractère secréteur et non secréteur obéit aux lois de l'hérédité mendélienne et se fait sur un mode dominant pour le facteur secréteur, récessif pour le facteur non secréteur.

Le caractère secréteur est sous la dépendance d'un couple de gènes allèles : Se et se. Les sujets secréteurs sont donc Se Se ou Se se, les non secréteurs se se.

La quantité d'antigène H est plus grande dans la salive des sujets de groupe O que dans celle des groupes A, B et AB.

.../...

- Système LEWIS

C'est en 1946 que MOURANT découvrit chez une femme, Mrs. LEWIS, un anticorps agglutinant les hématies de 20 % des individus, quel que soit leur groupe A B O. Ainsi était mis en évidence l'antigène LEWIS ^{a}.

Deux ans après MOURANT, ANDRESEN découvre un anticorps anti-LEWIS^{b}.

En 1948 également, GRUBB rattache le système LEWIS au système A B O et remarque que les sujets LEWIS (a +) sont non secréteurs de substances A B H.

Il existe 3 phénotypes salivaires :

. Le (a+ b+) correspondant aux antigènes Le ^{a} et Le^{b} (70 % des individus).

. Le (a+ b-) correspondant à l'antigène Le ^{a} (21 % des individus).

. Le (a- b-) n'ayant aucun antigène (9 % des individus).

Les relations avec le système A B O sont les suivantes

. les sujets Le (a+ b+) sont secréteurs de substances A B H.

. les sujets Le (a+ b-) sont tous non secréteurs.

. les sujets Le (a- b-) sont secréteurs ou non.

Il faut remarquer plusieurs différences entre les groupes LEWIS salivaires et érythrocytaires :

. Le phénotype Le (a- b+) existe sur les hématies mais pas dans la salive.

.../...

. La fréquence des antigènes Le^a erythrocytaire et salivaire n'est pas la même :

Le^a erythrocytaire 20 %

Le^a salivaire 90 %

Au point de vue génétique, les groupes LEWIS sont déterminés par deux couples de gènes indépendants :

Le couple Le le qui commande la spécificité Le^a

Le couple Se se qui détermine la sécrétion des antigènes A B H.

En ce qui concerne les antigènes salivaires, le gène Le détermine la formation de la substance Le^a quand Le et Se sont simultanément présents, ils produisent un déterminant phénotypique supplémentaire Le^b.

2 - Dans le suc gastrique

R.B. MAC CONNELL a retrouvé dans le suc gastrique (sur 200 dosages) les mêmes substances antigéniques que celles précédemment décrites dans la salive. Il existe une seule exception : 1/3 des non secréteurs des groupes O et A ont une petite quantité de substance H dans le suc gastrique.

Il y a de plus une bonne corrélation entre le titre antigénique salivaire et gastrique.

4°/ La notion d'hérédité de prédisposition

Il s'agit de la résultante des facteurs héréditaires proprement dits (autosomiques, sexuels ou liées au groupes sanguins) et de la péristase.

.../...

En effet, les conséquences des anomalies du GENOTYPE ou patrimoine héréditaire de l'individu ne sont pas, le plus souvent, inéluctables. Alors que pour les polyposes digestives l'expérience prouve que la transmission est directe, indépendante des facteurs d'environnement pour les ulcères et vraisemblablement les cancers, la transmission du matériel génétique ne constitue qu'une prédisposition à faire la maladie. Cette prédisposition peut être annulée, modifiée, renforcée par les conditions du milieu extérieur.

On peut dire que c'est la combinaison du GENOTYPE et de la PERISTASE qui produit le PHENOTYPE propre à chaque individu.

C'est ainsi qu'un sujet porteur d'une tare héréditaire apparente chez les consanguins exposés à un environnement favorable, constitue un phénotype sain s'il n'est pas soumis au même environnement. Il est seulement prédisposé.

Et, inversement, la péristase n'exercera son action que chez un individu génétiquement prédisposé.

5°/ Symboles utilisés dans la transcription des pedigrees

- SEXE

FEMININ

MASCULIN

- PHENOTYPE

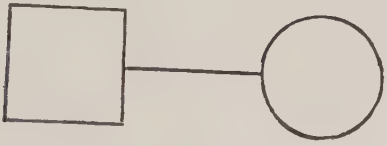
SAIN - SEXE FEMININ

SAIN - SEXE MASCULIN

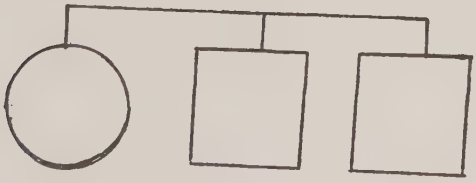
PATHOLOGIQUE - FEMININ

PATHOLOGIQUE - MASCULIN

- GENITEURS



- FRATRIE



L'HEREDITE DANS LES ULCERES GASTRO-DUODENAUX

L'intervention d'un facteur héréditaire dans la maladie ulcéreuse est un point définitivement admis.

Ceci n'a pas un intérêt uniquement spéculatif, car en présence d'une symptomatologie atypique, ou d'un syndrome d'hémorragie digestive, voire d'une perforation, on est en droit de penser qu'il s'agit d'un ulcère, si la maladie existe chez les ascendants, les collatéraux ou les descendants du sujet que l'on est amené à examiner.

Il n'est d'ailleurs pas déraisonnable d'espérer que la meilleure connaissance des caractères génétiques de l'ulcère puisse aboutir à une véritable prévention de la maladie. En effet, il est également unanimement reconnu que l'environnement, les facteurs péristasiques, jouent un rôle majeur dans la survenue de cette affection. Supprimer cet élément exogène dont la conjugaison avec les facteurs génétiques produit l'ulcère, c'est prévenir la maladie.

Encore faut-il compter avec la faiblesse de la nature humaine, faiblesse qui fait fumer des millions d'hommes alors que le tabac est l'un des principaux facteurs de la carcinogénèse pulmonaire.

Pour prouver que l'hérédité intervient dans l'ulcérogénèse, il faut démontrer que les cas d'ulcères familiaux ne sont pas dus au hasard ou à un environnement particulier, mais bien à des facteurs génétiques.

Il faut ensuite prouver que cette hérédité est obligatoire même dans les cas en apparence sporadiques et choisir entre la transmission dominante ou récessive.

Il faut enfin essayer d'identifier le ou les gènes responsables : autosomique, sexuel, groupes sanguins.

Depuis 1946 J.J. DUBARRY a amassé une somme très importante de travaux qui l'on conduit à répondre à la plu-

.../...

part des questions posées et à considérer que l'hérédité intervient dans la transmission de la maladie, que cette hérédité est obligatoire, récessive, polymérique à la fois autosomique et liée aux chromosomes sexuels.

Ces faits ne sont pas admis par tous les auteurs tel M. LEVRAT en France qui incline plutôt vers une transmission sur un mode dominant et nie l'intervention des chromosomes sexuels.

Nous respectons les opinions de chacun tout en les discutant car il est apparu que si elle n'est pas systématique, la contestation, raisonnée, peut être constructive.

I - INCIDENCE DE LA MALADIE ULCEREUSE

D'après R.B. MAC CONNELL (59), B. KNUTSEN et O. SELVAAG en Norvège durant l'occupation allemande ont trouvé 1,34 % d'ulcères gastriques chez les hommes et 0,66 % chez les femmes (pour une population de 25.830 individus). Pour les ulcères duodénaux les chiffres sont les suivants : 2,68 % d'hommes et 0,79 % de femmes.

R. DOLL (17), à Londres, sur 5.951 individus d'une population ouvrière : 5,8 % d'hommes et 1,9 % de femmes entre 15 et 64 ans ont un ulcère gastrique. A Edimbourg : 1,2 % d'hommes et 0,6 % de femmes toujours pour les ulcères gastriques. Pour les ulcères duodénaux 211 sur 4.288 individus âgés de plus de 15 ans (4,9 %) dont 7,5 % d'hommes et 2,3 % de femmes. Pour les deux sexes le maximum de fréquence se situe entre 45 et 54 ans.

G. WATKINSON (75) a colligé le nombre d'ulcères trouvés au cours de 20.000 autopsies. Entre 1930 et 1949, il dénombre 7,8 % d'ulcères duodénaux chroniques et 2 % d'ulcères en poussée chez les sujets masculins décédés

.../...

pour une autre cause que la maladie ulcéreuse.

Pour les femmes, les proportions sont de 0,8 ulcères chroniques et 3,2 % ulcères en poussée.

Dans la province de Biscaye (GOT -ITURRIAGA, J.L. (37) (Espagne) l'estime à 4,6 % chez les adultes de sexe masculin de plus de 20 ans et à 0,68 % chez les femmes du même âge.

En France, l'incidence est à peu près identique avec quelques pics dans nos régions du Sud-Ouest et du Sud-Est, étant donné la forte densité d'Espagnols et d'Italiens.

L'ulcère duodénal est beaucoup plus fréquent que la localisation gastrique :

	Gastrique	Duodénal
	1	3
ECOSSE	1	9,5
U.S.A.	1	6
BRESIL	1	6
MEXIQUE	1	6
FRANCE	1	4

Au JAPON, par contre, il y aurait autant d'ulcères gastriques que de duodénaux.

II - FACTEURS IMPOSANT LA NOTION DE LA TRANSMISSION HEREDITAIRE DE LA MALADIE ULCEREUSE

1°/ Preuves expérimentales

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de

.../...

l'ulcère de contrainte chez l'animal ; en France, S. BONFILS et collaborateurs ont particulièrement étudié la maladie chez le rat blanc.

D'après T.R. WILSON (76), il existe une susceptibilité ulcéreuse variable suivant les souches. C'est ainsi que la souche WISTAR est plus sensible que la souche HOODED - WISTARD, tandis que les rats SPRAGUE-DAWLEY sont résistants.

Le stress étant identique pour ces 3 souches par ailleurs soumises aux mêmes conditions hygiéno-diététiques, l'auteur en conclut qu'il existe une prédisposition ulcéreuse d'origine génétique, variable suivant les souches.

D'après T.R. WILSON ces résultats sont en accord avec ceux de R. ADER et coll. Il constate, par contre, qu'il n'y a pas de différence significative suivant le sexe, sauf pour les rats HOODED-WISTARD (prédominance des femelles) contrairement à la répartition de la maladie dans la race humaine (prédominance masculine).

2°/ L'incidence familiale de la maladie

. En 1933, CARNOT en France donnait les premiers pedigrees.

. Depuis 1946, J.J. DUBARRY a relevé tous les ulcères familiaux observés en clientèle et depuis 1957 il fait préciser systématiquement le pedigree et tout particulièrement le détail des fratries des ulcéreux qu'il est amené à voir dans sa clientèle privée ; de plus, dans son service de Clinique des Maladies de l'Appareil Digestif, il fait établir le pedigree des cas familiaux.

Avant 1958 (19), il avait observé 65 cas d'ulcères familiaux pour 1.000 ulcéreux chez lesquels il avait fait préciser les antécédents. Ceci donne un pourcentage d'ulcères familiaux de 6,5 % , chiffre inférieur à celui trouvé

.../...

ultérieurement en faisant des enquêtes systématiques minutieuses. Il arrive actuellement (20-21) à un taux de 20 %, taux encore inférieur à celui de la plupart des auteurs, mais de haute valeur, étant donné la rigueur avec laquelle les pedigrees sont établis (en particulier élimination des cas où manque le détail des fratries, preuve radiologique ou anatomique d'un ulcère chez un consanguin).

En 1965, dans le travail de son élève BONNET (6), il dénombrait 224 ulcères familiaux dont 149 ulcères duodénaux, 18 ulcères gastriques + duodénaux, 10 ulcères pyloriques, 3 cas associant ulcère duodénal et pylorique, 44 ulcères gastriques.

Ces groupes d'ulcères familiaux, même lorsqu'on considère le taux relativement faible de 6,5 %, ne peuvent être dus au hasard. En effet, J.J. DUBARRY, a choisi comme population témoin l'ensemble des malades hospitalisés dans un service de médecine générale, et il ne trouve que 101 ulcères sur 7.259 sujets hospitalisés.

Si l'on calcule par la loi de HARDY la probabilité pour que la coexistence de plusieurs cas d'ulcères dans une même famille soit due au hasard, on obtient une valeur inférieure à 0,03 donc infime, d'après les calculs de CH. PISOT utilisant les données numériques que lui a fournies J.J. DUBARRY, avant 1958.

R. DOLL et J. BUCH (17) dans une enquête effectuée au CENTRAL MIDDLSEX HOSPITAL depuis 15 ans notent que l'ulcère gastrique et duodénal surviennent respectivement 1,8 et 2,6 fois plus souvent chez les consanguins d'ulcéreux que chez ceux d'une population témoin.

D'après MAC CONNELL (59), R. DOLL et T.D. KELLOCK, en 1951, publièrent 109 cas familiaux d'ulcères pour 671 ulcéreux soit 16,2 %.

ARZUA-ZULAICA (1963) donne un pourcentage de 26,86 % d'ulcères familiaux.

.../...

K. FOCHEM (1961) : 29,30 d'ulcères familiaux sur 842 ulcères.

H.H. RIECKER (1933) : 13 %.

J.L. GOTI-ITURRIAGA (37) (1964) : les 600 consanguins de 100 ulcéreux présentent 90 ulcères au lieu des 15 attendus et la possibilité que cela soit dû au hasard est inférieure à $\frac{1}{10^6}$.

M. LEVRAT (48) entre 1943 et 1960 : sur 2000 cas d'ulcères gastriques ou duodénaux il y a des antécédents digestifs familiaux, ulcère certain ou syndrome clinique ulcériforme chez 511 malades soit 25,5 % des cas. L'ulcère familial est certain chez 311 malades, soit un taux de 15,5 %.

Il apparaît donc que l'incidence familiale de la maladie ulcéreuse se situe entre 10 et 30 % suivant la rigueur des critères exigés pour ce diagnostic d'ulcère. M. LEVRAT l'estime entre 25 et 45 % (49). Sur ces simples chiffres, l'intervention d'un facteur génétique dans la transmission de la maladie semble obligatoire.

Parmi tous les pedigrees publiés, il existe quelques cas familiaux privilégiés où l'hérédité ulcéreuse est double, à la fois transmise par le père et la mère. Tel ce cas de J.J. DUBARRY (22 - 23 - 24) où le père avait un ulcère gastrique perforé, la mère également un ulcère gastrique et des trois enfants l'un avait un syndrome ulcériforme, les deux autres un ulcère duodénal dont l'un opéré. Nous reverrons plus loin l'intérêt de cette observation.

M. LEVRAT (50) possède également plusieurs pedigrees où l'incidence ulcéreuse est double. Il semble que dans ces cas la précocité et la gravité de la maladie aient une intensité proportionnelle, réglée par la netteté de la prédisposition constitutionnelle.

.../...

Enfin, J.L. GOTI ITURRIAGA (37) (BILBAO), rapporte deux pedigrees exceptionnels qui affirment d'une manière éclatante la nature héréditaire de la maladie, si tant est qu'il puisse encore y avoir un doute. Il s'agit de sujets qui ont été mariés deux fois et ont eu deux descendances ulcéreuses, alors qu'il n'y avait pas d'histoire ulcéreuse chez le conjoint.

1ère observation :

Un homme gastrectomisé a, d'un premier lit, 4 enfants dont 2 sont ulcéreux et d'un deuxième mariage un garçon ulcéreux.

2ème observation

Une femme gastropathe a deux enfants ulcéreux d'un premier mariage et un fils ulcéreux d'un deuxième mariage.

3°/ La maladie ulcéreuse chez les jumeaux

L'atteinte d'une paire de jumeaux mono ou dizygotique constitue une 2ème épreuve de transmission héréditaire.

LEVRAT en FRANCE (51 - 52) fut l'un des premiers à signaler l'atteinte des jumeaux mono ou dizygotes. En 1960 (53) il recensait les cas parus dans la littérature et en y ajoutant les siens, dénombrait :

- 29 fois l'atteinte d'une paire monozygote
- 8 fois d'un seul sujet de la paire
- 3 cas d'ulcères chez des jumeaux dizygotes

dont 1 cas de DUBARRY, mais un dizygote ne signale pas toujours qu'il est jumeau, contrairement au monozygote dont le deuxième est l'alter ego.

- 6 cas d'ulcères chez un seul dizygote (CAMERER).

.../...

Cette statistique inclut les observations de R.K. DOIG (Australie) (16), et de HARVALD et HAUGE qui suivent les jumeaux Danois nés entre 1870 et 1910.

Normalement le caractère transmis doit apparaître simultanément chez les monozygotes avec une incidence plus élevée que chez les dizygotes (LEVRAT) (53).

C'est le cas de deux physiciens (A.C. IVY) (41) qui présentèrent une hématémèse alors qu'ils travaillaient dans deux universités différentes et de jumeaux pourtant dizygotes rapportés par KIDD qui perforèrent leur ulcère à 3 jours d'intervalle.

D'autres auteurs ont publié des observations d'ulcères chez des jumeaux : citons : A. BOURE (d'après M.A. CHAUVENET 9), F.F. CALVO (8), E.F. RAMOS (69), VACHON (73).

En réalité il existe de nombreuses causes d'erreur :

. dans la différenciation entre monozygotes et dizygotes

. un des jumeaux seulement peut présenter la maladie mais l'autre la fera peut-être plus tard, alors qu'il a été perdu de vue. C'est l'opinion de M. LEVRAT (53) et également de J.J. DUBARRY

. il est enfin certain que seuls ou presque, les cas les plus frappants sont publiés, c'est-à-dire ceux où les deux éléments de la paire, présentent la maladie. Ceci aux dépens des observations où il y a discordance telles celles de M.L. PILOT (65) ou de R.K. DOIG (16) (Australie).

La fréquence de la maladie ulcéreuse chez les jumeaux reste cependant un argument très valable en faveur du rôle d'un facteur génétique. Nous n'en voulons pour preuve que la simultanéité possible du début de la maladie et de ses poussées évolutives, la similitude des circonstan-

.../...

ces déclenchantes et des complications tel ce cas de H.H. RIECKER où deux jumelles sont entrées dans leur maladie à la suite d'un accident.

4°/ Ulcère et facteur racial

Certaines races sont indéniablement plus prédisposées à la maladie ulcéreuse que d'autres.

. H. PONS (Toulouse) dans le travail de J. PICQ a comparé l'incidence ulcéreuse dans les deux lots de la population de la région toulousaine : les Espagnols représentent 16 % des ulcéreux alors qu'ils ne constituent que 3,9 % de la population.

. VAGUE et FAVIER (74) ont, de même, effectué une enquête comparative chez les Corses et les Provençaux autochtones : le pourcentage d'ulcères est plus élevé chez les premiers que les seconds, même quand il s'agit de Corses établis depuis longtemps dans le Midi de la France.

. EAGLE et GILLMAN trouvent à Johannesburg 7 fois plus d'ulcères chez les Européens que chez les Bantous.

. MALHOTRA (60) n'a pas découvert un seul cas d'ulcère dans le Punjabi (province de l'Assam), tandis qu'il y en a 8 % dans les populations du Bengale.

. KOUWENAAR (1930) à Java : il y a 14 fois plus d'ulcères dans la population chinoise que chez les Javanais.

III - CETTE HEREDITE EST OBLIGATOIRE

A priori, cette assertion est paradoxale puisque les ulcères familiaux sont une minorité par rapport aux ulcères sporadiques isolés et on peut soutenir que l'existence d'ulcères familiaux ne constitue pas une preuve formelle de la

.../...

transmission génétique de la maladie.

Pour J.J. DUBARRY il ne semble cependant pas qu'il s'agisse d'un argument péremptoire.

En effet, plusieurs éléments peuvent venir masquer le caractère obligatoire de l'hérédité ulcéreuse. Ce sont :

- la brièveté des fratries humaines

- l'influence des facteurs péristasiques

- la pénétrance et l'expressivité du gène.

1 - Les fratries humaines

Si nous reprenons les 65 cas d'ulcères familiaux dénombrés par DUBARRY avant 1958, nous notons que la moyenne des fratries dans ces familles se situe aux alentours de 5,84. En 1958, il avait observé 159 ulcéreux isolés ayant 311 frères et soeurs, ce qui donne une moyenne de fratrie de 2,95. Enfin, la longueur des fratries dans la population générale du Sud-Ouest est de 2,1.

De ceci il découle que les fratries humaines sont trop brèves pour que la transmission génétique de la maladie apparaisse dans chaque cas. Il faut que la fratrie soit déjà longue pour que l'ulcère se manifeste chez deux germains. Il est donc,probable que la brièveté des fratries explique les cas d'ulcères sporadiques ou ceux de parents ulcéreux sans enfants ulcéreux (J.J. DUBARRY) (25).

2 - Les facteurs péristasiques

La maladie ulcéreuse n'est pas héréditaire au sens génétique du mot, c'est la prédisposition qui est héréditaire et la tare a besoin, pour s'exprimer, d'un certain nombre de facteurs favorisantset déclenchants sans lesquels elle restera latente.

.../...

Inversement dans un groupe d'individus soumis aux mêmes facteurs péristasiques ulcérigènes, ne feront la maladie que ceux qui sont porteurs du matériel génétique ulcéreux.

La conception de J.J. DUBARRY (21 - 22 - 23 - 24 - 26) rejoint, ici, celle de M. LEVRAT qui apporte un argument de poids en faveur de cette hypothèse (57) : "quand deux jumeaux homozygotes mènent la même existence ils font en même temps la maladie ulcéreuse alors qu'il n'y a plus cette coïncidence si, au contraire, la vie les a séparés, s'ils ne sont pas soumis au même environnement. Mais le second sera pratiquement toujours un ulcère quand les circonstances péristasiques seront suffisantes pour le révéler."

Ce sont ces mêmes circonstances péristasiques qui peuvent, en partie, expliquer les antro-pyloro-bulbites vagotoniques pseudo ulcéreuses (J.J. DUBARRY), ou états ulcériformes dans les familles d'ulcéreux (27). Dans le travail de son élève A.R. CLER (12), J.J. DUBARRY note, en effet, que ces syndromes ulcériformes sans ulcères, ces faux ulcères sont particulièrement fréquents dans les familles d'ulcéreux. Les malades porteurs de telles affections ont peut être été soumis à un stress moins violent que leurs consanguins atteints d'authentiques ulcères. Ces faits peuvent également être expliqués par une différence qualitative ou quantitative dans le matériel génétique ulcéreux. Nous y reviendrons donc plus loin.

Il est, enfin, un dernier point que l'influence de l'environnement peut expliquer : c'est lâge de début très variable de la maladie, ici chez de jeunes enfants, là, et c'est le cas le plus fréquent chez l'adulte d'âge moyen, ailleurs chez les vieillards. Mais, ici encore, il est très probable que s'intriquent l'environnement et l'expressivité des gènes et ce problème sera envisagé ultérieurement.

.../...

Mais ces facteurs péristasiques quels sont-ils ?

Il n'est pas dans notre propos de les étudier en détail, cependant, leur intervention étant évidente, nous ne pouvons pas ne pas en parler.

On considère, en général, qu'il y a des facteurs favorisants et des révélations (J.J. DUBARRY) (28 - 29), (LEVRAT) (56).

. facteurs favorisants :

- vagotomie
- associations morbides

1) Digestives

gastrite
amibiase
hernie épigastrique
hernie diaphragmatique
lithiase vésiculaire
cirrhose
appendicité chronique

2) Extra-digestives

- Broncho-pneumopathies chroniques :

E.V. KUENSSBERG (44) a ainsi dénombré deux fois plus d'ulcères duodénaux chez les sujets également atteints de bronchite chronique.

- Mucoviscidose :

Elle réalise peut-être le lien entre les ulcères et les bronchopathies chroniques puisque nombre de ces malades sont porteurs d'un test à la sueur élevé. Certains auteurs

.../...

ont donc, systématiquement pratiqué un test à la sueur chez les ulcéreux, tels KOCH, BOUCHER et SOUQUET, SPAASTADS, DUBACH et MEMBREZ,TOZER. Les résultats en sont discordants. J.J. DUBARRY (68) a entrepris la même enquête chez quelques uns de ses malades. La série comprend 42 malades (33 ulcères duodénaux et 9 ulcères gastriques) dont 12 avaient des antécédents ulcéreux familiaux. Les témoins étaient constitués de 25 sujets indemnes de bronchopneumopathie et d'affection digestive ; leur élimination sudorale moyenne en chlore était de 32 mEq. Chez les 30 ulcéreux sans antécédent familial, la moyenne de sécrétion chlorée était de 53 mEq, (pour 7 de ces malades, elle était située entre 78 et 84 mEq) et pour 11 des 12 ulcéreux familiaux, elle était supérieure à 71 mEq. Le test à la sueur peut donc être considéré comme positif pour un fort pourcentage d'ulcéreux, et ceci a d'autant plus de valeur que le chiffre d'élimination sudorale moyenne en chlore est du même ordre que celui donné par d'autres auteurs.

(ISRAEL et DEBRIS 32 mg, KOCH 33 mg, DUBACH et MEMBREZ 31 mg). Ceci n'a pas qu'un intérêt spéculatif quand on sait que la mucoviscidose est une affection héréditaire, récessive autosomique.

- Hyperparathyroidie :

J. LIEVRE, en 1931, a particulièrement insisté sur les troubles digestifs de l'hyperparathyroidie puis, en 1934, GUTMANN, SWENSON et PARSONS.

J.J. DUBARRY (36) possède un cas personnel d'ulcère associé à une lithiase rénale sévère et a observé, dans son service, un syndrome de BURNETT avec ulcère.

.../...

D'après ALBRIGHT et MIEHER l'incidence de la maladie ulcéreuse chez les hyperparathyroïdiens varie entre 12 et 25 %.

Par contre, OSTROW, BLANSHARD et GRAY, sur 429 hyperparathyroïdies ne trouvent que 9,1 % d'ulcères.

- Vasculaire

L'athéromatose des vieillards est un des facteurs favorisant, sinon de l'ulcère lui même, du moins de la taille de la niche, souvent importante, et parfois géante.

- Alimentaire

La nourriture chaude, les épices, l'amidon, l'alcool, le thé, le tabac, le jeûne, ou, au contraire, l'excès de nourriture, ont été considérés comme ulcérigènes. SOMERVELL et ORR (1936), puis HADLEY (1959) ont incriminé le tapioca, le piment, les condiments et également la diète hydrocarbonée. Pour S.L. MALHOTRA (61), les aliments qui demandent une mastication énergique produisent une salivation visqueuse protectrice des muqueuses, tandis que les aliments irritants entraînent une salivation aqueuse ulcérigène parce que, peut-être, sous la dépendance du para-sympathique.

. facteurs déclenchants

Ce sont les stress sous toutes leurs formes :

.../...

- allergiques
- émotifs
- affectifs
- médicamenteux essentiellement anti-inflammatoires : hormones cortico-surrénales, phénylbutazone, acide acétyl-salicylique.

A propos des ulcères iatrogènes, M. LEVRAT (53) évoque les faits qui ont pu faire douter de la réalité des facteurs prédisposants :

" on pourrait croire à une simple coïncidence quand certains malades font une poussée ulcéreuse avec un seul comprimé d'aspirine, alors que d'autres ne font aucune complication, même après avoir absorbé, pendant longtemps, ce médicament...

D'autres encore absorbent, depuis longtemps, de l'aspirine et présentent brutalement une complication".

M. LEVRAT (54) pense que ces faits sont dus à plusieurs facteurs :

. l'agressivité du facteur prédisposant est variable et elle dépend, en particulier pour les médicaments, de la dose, du produit et du mode d'absorption.

. le terrain constitutionnel est différent suivant les individus et nous revenons, ici, aux facteurs favorisants.

.../...

. il existe une fluctuation de la prédisposition ulcéreuse dans le temps. En effet, la maladie s'observant surtout à l'âge adulte, on peut imaginer que c'est parce qu'existe, à ce moment là, une prédisposition maximum et le moindre stress ulcérigène sera alors efficace.

3 - Pénétrance de la tare

Il faut enfin considérer la pénétrance de la tare, forte et le sujet sera très sensible à l'environnement, faible et c'est l'inverse.

Ce dernier point nous ramène vers la génétique proprement dite de la maladie ulcéreuse avec ses problèmes les plus controversés : le mode de transmission, le nombre et la nature des gènes en cause.

IV - MODE DE TRANSMISSION DE LA TARE

1°/ Transmission sur un mode dominant

Elle a, initialement, été soutenue par CAMERER, WEITZ et est surtout défendue en France par M. LEVRAT (48 - 50 - 53 - 55).

Rappelons qu'en dominance :

. l'un des deux ascendants du malade (père ou mère) est toujours atteint

. dans une fratrie de germains un sujet sur deux environ est atteint

. les descendants normaux auront eux-mêmes une descendance normale

Il est certain que de très nombreux pedigrees peu-

.../...

vent répondre à ces 3 critères tel celui de M. GIRARD (7 ulcéreux sur une fratrie de 7, le père souffrant de l'estomac) ou celui d'ORLY concernant une fratrie de cinq : 3 garçons et 2 filles, issus d'un père ulcéreux, la grand'mère paternelle étant, elle-même, ulcéreuse,

Même chose pour la famille J... observée par CHAUVENET qui a gastrectomisé 3 frères sur 4 ainsi que leur nièce pour ulcère duodénal et pour la famille KOUT ... rapportée par M. LEVRAT où sur une fratrie de 5 garçons 3 ont un ulcère de l'estomac ; J.J. DUBARRY rapporte le pedigree de la famille TAT... où 7 cousins mâles sur 10 ont été opérés (30), et celui de la famille P... (31). M. PLOTZ (67) a publié une observation de 8 germains ulcéreux sur une fratrie de 8.

On pourrait ainsi multiplier les exemples en faveur d'une transmission dominante de la maladie. Mais il est des cas d'ulcères familiaux encore plus nombreux que la dominance ne peut expliquer :

- parce que dans la descendance des ulcéreux il y a moins de 50 % de sujets atteints,

- ou parce que très souvent aucun des deux géniteurs n'est porteur de la maladie ulcéreuse.

A la première objection, M. LEVRAT (50) rétorque qu'il s'agit d'un argument mathématique applicable aux plantes et aux animaux, voire aux malformations humaines, mais qui n'est pas valable pour l'hérédité ulcéreuse qui n'est qu'une prédisposition.

A la deuxième il oppose le fait qu'un sujet peut être porteur de la tare sans qu'elle se manifeste obligatoirement.

M. LEVRAT pense donc que les pedigrees où la transmission semble récessive peuvent aussi bien s'expliquer par la dominance. Avec J.J. DUBARRY nous faisons le

.../...

raisonnement inverse et nous inclinons vers un mode de transmission récessif en nous appuyant sur deux arguments majeurs :

. la démonstration statistique de la transmission récessive de la tare ulcéreuse

. la démonstration que l'hérédite ulcéreuse est partiellement liée au sexe.

2°/ Transmission sur un mode récessif

Elle est soutenue par BAUER, ASCHNER, MAC HARDY, M. DEHOLE (15), BROWNE, et, en France, par J.J. DUBARRY.

L'essentiel des travaux de J.J. DUBARRY a déjà été exposé dans de multiples communications et publications dont on trouvera la liste dans l'index bibliographique de ce travail. Nous ne les reprendrons donc pas en détail, et nous nous contenterons de citer la thèse de son élève J. RIGALLAUD (70) (1948), les RAPPORTS ET COMMUNICATIONS DES JOURNEES DES GASTRO-ENTEROLOGUES FRANCAIS de Juin 1953, le travail paru dans le JOURNAL de GENETIQUE HUMAINE (66) (Décembre 1957) où, avec Ch. PISOT (en 1957 Professeur de Calcul des probabilités et de Statistiques à la Faculté des Sciences de BORDEAUX et actuellement Professeur à l'Institut Henri Poincaré en Sorbonne) et J. DUHAMEL (Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de BORDEAUX, chargé de l'enseignement de la statistique biologique) il fait la preuve mathématique de la nature récessive de l'hérédité ulcéreuse.

Rappelons les caractères de l'hérédité récessive ; le malade :

. descend presque toujours de deux parents dont l'apparence est normale

. a 3 germains normaux

.../...

. n'a que des enfants malades si le conjoint est lui-même malade.

Ces données correspondent à la plupart des pedigrees ulcéreux et nous n'en citerons aucun.

Il est, par contre, une notion encore plus importante qui ressort de ces pedigrees, c'est la très nette prédominance des ulcéreux du sexe masculin. Il est d'ailleurs frappant de constater que la même proportion d'ulcéreux, par rapport aux ulcéreuses, se retrouve dans les cas d'ulcères isolés. Nous donnerons ici quelques chiffres :

J.J. DUBARRY (32), en 1956, sur 1.300 ulcéreux trouvait 80,2 % d'hommes et son élève BONNET (6), sur 249 familles ulcéreuses (comprenant 631 ulcéreux) en note 76 %. Les autres auteurs trouvent des chiffres identiques :

LAMBLING	78 % d'hommes
J.L. GOTI-ITURRIAGA (Bilbao)	sur 73 pedigrees : 82,2 %
BOCKUS (U.S.A.)	80 %
GALLART MONES (Barcelone	80 %
P. HILLEMAND et SONEA	sur 1.028 ulcères comptent 832 hommes, soit 80,2 %
ALSTED (Danemark)	27,1 pour 10.000 hommes et 6,9 pour 10.000 femmes, soit 3,93 fois plus d'hommes que de femmes.
AVERY-JONES (Grande Bretagne)	"environ 80 % des ulcéreux sont en Grande Bretagne du sexe masculin".

.../...

Des statistiques identiques ont été présentées par G. SOTGIU au Congrès de Pathologie géographique de PARIS (1957).

Une telle concordance dans les statistiques est particulièrement impressionnante et a conduit J.J. DUBARRY (33) à émettre l'hypothèse que dans le matériel génétique de la maladie ulcéreuse, l'un des gènes était lié au chromosome sexuel. Ceci est devenu plus qu'une hypothèse, et presque une certitude, quand, en collaboration avec Ch. PISOT et J. DUHAMEL, il a pu prouver que cette proportion de 4 hommes pour une femme s'accordait parfaitement avec la récessivité et non avec la dominance.

Nous n'entrerons pas dans le détail de calculs qui ont fait l'objet d'un mémoire (66) et qui sont basés sur quelques lois formelles en génétique, en particulier le test X^2 de PEARSON, et nous donnerons simplement l'essentiel du raisonnement.

1 - Si le gène n'est pas lié au sexe, la probabilité qu'un homozygote ou un hétérozygote en soit porteur donne une fréquence égale d'ulcères chez l'homme et la femme et $\frac{f}{h} = 1$ en dominance et en récessivité.

Alors que la réalité nous donne $\frac{f}{h} = \frac{1}{4}$, soit 4 hommes pour une femme.

2 - Si le gène est lié au sexe, ce ne peut être qu'au chromosome X car s'il était lié au chromosome Y, seuls les hommes seraient malades.

. en dominance, la proportion de femmes malades est celle des porteuses du gène et $\frac{f}{h}$ est supérieur à un.

. en récessivité, par contre, le rapport $\frac{f}{h} = \frac{1}{4}$, ce qui correspond au pourcentage donné par la plupart des auteurs.

.../...

M. LEVRAT s'élève contre cette conception d'un gène lié au sexe et pense qu'il est possible d'expliquer autrement la prédominance masculine dans la maladie ulcéreuse : l'homme aurait un terrain endocrinien plus favorable et serait plus souvent que la femme exposé aux facteurs péristasiques favorisants ou déclenchants.

Il existe une autre preuve en faveur de la récessivité : dans une maladie récessive, la majorité des cas s'observent dans les fratries (aspect horizontal des pedigrees), contrairement à ce qui se passe en dominance où c'est plutôt dans la lignée (aspect vertical) que se rencontrent les maladies. Or, pour 200 cas primaires, J.J. DUBARRY (22) a dénombré 105 familles à ulcères secondaires dans les fratries qui ont une longueur moyenne de 5,9. Dans 63 familles les cas secondaires d'ulcères étaient dans la lignée (moyenne des fratries 3,54) ; enfin pour 32 familles les cas secondaires d'ulcères étaient observés à la fois dans la lignée et dans la fratrie.

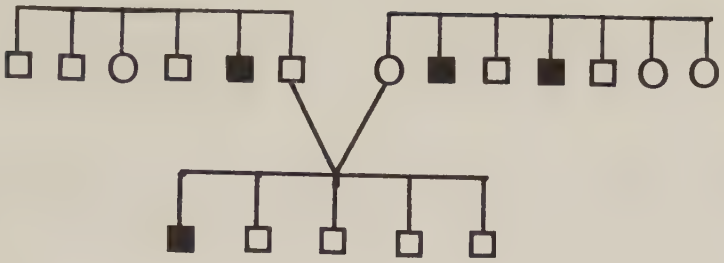
M. LEVRAT (50) admet d'ailleurs qu'il s'agit d'un argument en faveur de la récessivité.

J.J. DUBARRY fait également remarquer que dans de nombreux pedigrees les géniteurs ne sont pas ulcéreux alors que leurs frères ou soeurs (donc oncles ou tantes du cas primaire) sont porteurs de la maladie. Ceci est impossible en hérédité dominante où un malade transmet la maladie à un descendant sur deux et où celui des deux qui est indemne ne peut transmettre, à son tour, la maladie. Les deux pedigrees suivants sont évocateurs (23)

.../...

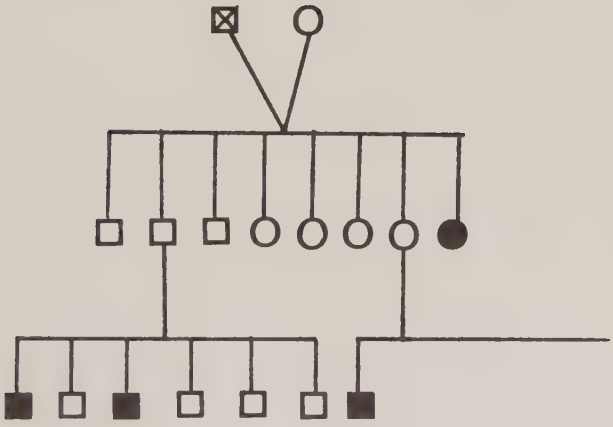
Famille BEN ...

FAMILLE BEN.



Famille M...

FAMILLE M.



Il faut également citer l'observation de WRIGHT (77) : "9 germains ulcéreux sur une fratrie de 13 alors que les parents sont indemnes, mais qu'un oncle maternel est ulcéreux et a 2 enfants ulcéreux".

Inversement, dans certains pedigrees, une génération est massivement atteinte, tandis qu'on ne trouve pas un seul ulcère dans les deux générations suivantes.

Ainsi, dans la famille PAND, il y a cinq ulcéreux certains sur sept (et un sixième probable) ; l'aîné est né en 1887, le plus jeune en 1909.

Tous sont mariés et ont des petits-enfants, presque tous adultes, et on ne note pas un seul ulcère dans leur lignée respective.

Ceci est inconcevable en hérédité dominante où, lorsqu'un des deux géniteurs est malade, un enfant sur deux est, lui-même, atteint, mais s'explique en hérédité récessive si aucun des conjoints des ulcéreux ou de leurs descendants, n'est lui-même porteur des gènes de l'ulcère.

Nous pensons donc que la transmission sur un mode récessif est plus vraisemblable qu'une hérédité dominante. Il est bien évident, cependant que la proportion dans une fratrie de 4 germains sains pour 1 seul atteint est loin d'être toujours respectée. Nous avons vu que la présence ou l'absence des facteurs péristasiques nécessaires, la plus ou moins grande violence des stress et la brièveté des fratries humaines pouvaient expliquer ce fait. Mais il est un autre élément qui intervient : c'est la pénétrance, c'est-à-dire la facilité avec laquelle le gène exprime son effet et l'expressivité, c'est-à-dire la gravité des manifestations induites

Il s'agit de deux variables habituellement parallèles. Ceci explique que certains pedigrees de familles d'ulcéreux sont impressionnants par la forte incidence (pénétrance) et

.../...

la gravité des ulcères (expressivité). Forte pénétrance et forte expressivité sont plutôt l'apanage des hommes et plus particulièrement des hommes jeunes.

En effet, dans un travail publié en 1957, J.J. DUBARRY (28) note que le maximum de fréquence de l'ulcère se situe entre 20 et 45 ans, mais surtout entre 30 et 33 ans, compte tenu de la pyramide des âges établie en 1954. Les résultats sont peu différents de ceux donnés par J. PONS sur une pyramide d'âge obtenue en faisant la moyenne de 3 pyramides à plusieurs années d'intervalle.

Il faut admettre que pénétrance et expressivité sont encore plus élevées chez les enfants ulcéreux, un stress révélateur peu important étant suffisant. Il existe plusieurs statistiques concernant les ulcères juvéniles.

. MILLIKEN (63) en relève 35 entre 1953 et 1962 dont l'âge se situait entre 7 et 15 ans. Dans 10 cas il y avait une histoire familiale ulcéreuse. Dans l'expérience de cet auteur le pronostic de ces ulcères juvéniles ne semblait pas particulièrement mauvais.

. JAVIER LENTINI (42) apporte 24 cas d'ulcères juvéniles dont 16 avaient une histoire ulcéreuse familiale.

. J.J. DUBARRY (5) dans le travail de son élève J.P. BELLIARD mentionne 12 ulcères juvéniles (10 bulbaires et 2 gastriques) dont cinq ont guéri, 3 évoluaient encore en 1967 et 4 ont été opérés. Dans cinq cas, il existait une hérédité ulcéreuse patente.

Le pronostic semble donc relativement sévère et pour J.J. DUBARRY il l'est d'autant plus que la maladie débute chez un sujet plus jeune ayant une hérédité ulcéreuse plus chargée.

Il y a, enfin, le cas des gens âgés. Les ulcères ne sont pas rares dans la vieillesse et semblent même plus fréquents qu'avant 20 ans. Il faut un stress violent pour révéler la maladie alors que pénétrance et expressivité sont faibles .

.../...

Les ulcères iatrogènes (anti-inflammatoires) sont particulièrement fréquents dans cette population de rhumatisants et l'athéromatose leur donne l'aspect radiologique pseudo-néoplasique avec niche géante dont nous avons déjà parlé.

Pour nous résumer, nous pensons donc que la maladie ulcéreuse répond à une hérédité de prédisposition qui est obligatoire, qu'elle se transmet sur un mode récessif partiellement lié au sexe, avec une pénétrance et une expressivité variable.

Pour GOTI-ITTURIAGA (37), le mode de transmission dépend de la rigueur des critères choisis pour porter le diagnostic d'ulcère. Il pense que si l'on choisit un critère clinique l'affection semble se transmettre sur un mode dominant, tandis que si ce critère est radiologique ou chirurgical, la transmission ne peut être que récessive.

Nous sommes parfaitement d'accord avec lui et nous rappellerons seulement que J.J. DUBARRY trouve un pourcentage d'ulcères familiaux inférieur à celui donné par d'autres auteurs parce qu'il exige des preuves objectives d'ulcères alors que certains donnent des taux supérieurs à 40 %. Nous retombons ici sur l'un des problèmes fondamentaux de la génétique : la manière de mener une enquête.

Sur les 100 pedigrees rassemblés par GOTI-ITURRIAGA (37) en 1964, 1 ou 2 seulement n'admettent qu'une explication dominante. Pour la plupart l'explication récessive suffit, tandis que pour quelques uns les deux modes de transmission héréditaire peuvent être évoqués.

V - NATURE DU MATERIEL GENETIQUE

A notre avis, l'un des gènes ulcéreux est lié au chromosome sexuel masculin X et explique, non seulement la prédominance masculine, mais encore la transmission récessive

.../...

Nous ne prétendons cependant pas qu'il soit le seul responsable de la tare ulcéreuse. En effet, Ch. PISOT, J. DUHAMEL et J.J. DUBARRY ont montré, à l'aide de la loi de WEINBERG et du test X^2 de PIEARSON que la proportion attendue de femmes ulcéreuses était plus importante que la proportion réelle dans le cas d'une transmission unigénique (66 - 34).

Ils postulent donc l'existence d'un deuxième gène au moins, récessif, indépendant du sexe, donc autosomique. En fait, à l'époque où ces travaux furent effectués on commençait à peine à faire la relation entre la maladie ulcéreuse d'une part, les groupes sanguins A B O, le facteur sécréteur et le facteur LEWIS d'autre part.

Un nombre considérable de publications, surtout Anglo-Saxonnes, ont été faites sur ce sujet et il nous faut maintenant les étudier en détail car la preuve des relations génétiques maladie ulcéreuse - groupes sanguins est actuellement établie.

VI - GROUPES SANGUINS ET ULCERE GASTRIQUE

De nombreux travaux ont été consacrés depuis 1954 à l'étude des groupes sanguins chez les ulcéreux ainsi qu'aux facteurs géniques retrouvés dans la salive et le suc gastrique.

On a donc pu penser que si certains de ces caractères géniques se rencontraient avec une fréquence significative chez les ulcéreux, ils apporteraient un argument de poids à la conception héréditaire de la maladie ulcéreuse.

En 1954, I. AIRD et Coll. (1) découvrirent que les individus du groupe O sont 35 pour cent fois plus prédisposés à faire un ulcère que les sujets du groupe A, B et AB. En réa-

.../...

lité cela est moins vrai pour les ulcères gastriques que pour les ulcères duodénaux.

C.A. CLARKE et Coll. (11) confirmèrent ces faits pour les ulcères duodénaux, tandis que les ulcères gastriques étaient également répartis suivant les différents groupes sanguins. Leur travail est d'ailleurs axé sur la séparation de ces deux localisations et ils considèrent surtout les ulcères du corps de l'estomac rejettant ceux dont la localisation n'est pas précisée, les ulcères juxta-pyloriques et les localisations doubles.

W.H. BEASLEY (4) trouve, par contre, un excès statistiquement significatif de groupe O dans 975 ulcères gastriques.

1°/ Variation des groupes sanguins suivant la localisation de l'ulcère au niveau de l'estomac

D'après MAC CONNELL (59), la série de B.P. BILLINGTON et celle de R.H. BALME et D. JENNINGS montrent que le groupe O prédomine dans les ulcères du corps de l'estomac, tandis qu'il y a un excès de groupe A dans ceux de la région antro-pylorique.

Les autres auteurs n'admettent qu'une différence mineure entre les deux localisations et parfois une prédominance du groupe O dans les ulcères antro-pyloriques.

D'autre part, W. SOCHA (72), sur 2.361 ulcères gastriques relève que l'excès de groupe O (sans que la localisation de l'ulcère au niveau de l'estomac soit précisée) est 17,19 % plus élevé que chez les témoins.

Il existe donc des résultats tout à fait divergeants et, en 1960, R. DOLL, B.F. SWYNNERTON et A.C. NEWELL (18) pensaient qu'aucune conclusion valable n'était possible :

.../...

Ultérieurement, JOHNSON nota sur 1.073 ulcères gastriques :

. une prédominance de groupe O dans les ulcères duodénaux et gastriques associés comme dans l'ulcère duodénal isolé

. un taux plus élevé de groupe O dans les localisations antrales et prépyloriques

. l'égalité de répartition des groupes sanguins dans les ulcères du 1/3 moyen de l'estomac.

2°/ Statut secréteur et ulcère gastrique

En reprenant l'ensemble de la littérature mondiale qui traite de ce sujet, A.C. NEWELL cité par MAC CONNELL (59) estime que l'incidence de l'ulcère gastrique est 42 % de fois plus élevée chez les non secréteurs que chez les secréteurs. Cet excès est statistiquement significatif.

Aucun travail ne considère les proportions respectives de secréteurs et non secréteurs suivant la localisation gastrique. Cependant, R.B. MAC CONNEL (59) estime qu'il y a un excès de non secréteurs dans les localisations pré-pyloriques (où il y a également un excès de groupe O) tandis que secréteurs et non secréteurs sont également répartis dans l'ulcère de la partie moyenne du corps de l'estomac (où il y a une égale répartition de groupes sanguins A, B, O.)

Enfin, DAINTREE (14), dans les ulcères gastriques, note que :

. l'excès de groupe O s'accompagne d'une hypersécrétion acide

. l'excès de groupe A, d'une hyposécrétion.

.../...

VII - GROUPES SANGUINS ET ULCERE DUODENAL

Les relations unissant les groupes sanguins et les ulcères duodénaux ont fait l'objet d'inombrables travaux. Certains faits semblent solidement établis mais leur interprétation ne débouche, pour le moment, que sur des hypothèses.

Nous envisagerons tout d'abord les rapports de l'ulcère duodénal avec les groupes sanguins A B O, le facteur secréteur et le facteur LEWIS avant d'exposer les différentes théories qui tentent d'expliquer l'influence des groupes sanguins sur la genèse de l'ulcère.

1°/ L'ulcère duodénal et les groupes sanguins A B O

. BUCHAMAN et HIGLEY avaient noté déjà en 1921 la prédominance de sujets de groupe O dans les ulcères.

. L. UGELLI, en 1936, puis les Portugais A. LESSA et J. ALARCAO en 1949, firent la relation entre le groupe O et l'ulcère duodénal.

. I. AIRD et Coll. (1) en 1954, en comparant 3.011 ulcères avec un groupe de témoins notèrent une haute incidence d'ulcéreux du groupe O. Cette incidence est beaucoup plus forte chez les ulcéreux duodénaux que chez les ulcéreux gastriques.

Ces faits furent confirmés par C.A. CLARKE (11) en 1956, et par J.J. LOBSTEIN et R. VOEGTLIN (58) en France sur 552 ulcères duodénaux dénombrés à MULHOUSE et COLMAR. Bien d'autres auteurs vérifièrent la prédominance du groupe O parmi les ulcères duodénaux. En examinant les différents pourcentages donnés par ces auteurs, on constate que l'excès du groupe O parmi les ulcéreux varie

.../...

avec les statistiques.

D'après R.B. MAC CONNELL (59) ceci peut être dû au mode de sélection des témoins qui sont, le plus souvent, recrutés chez les donneurs de sang. Il est bien évident que ceux-ci appartiennent parfois à différentes classes sociales et éthniques, mais, ailleurs, ils font partie de la même couche socio-économique ou du même groupe ethnique. Pour que la différence de groupe O entre les ulcéreux et les témoins soit statistiquement significative, il faut donc que l'excès de groupe O chez les ulcéreux soit important.

Il est, d'autre part, très improbable que ce plus fort pourcentage de groupe O soit dû à un facteur racial particulier quand on sait qu'il a été trouvé dans les ethnies aussi différentes que les Anglo-Saxons et les Latins.

On peut penser que les sujets du groupe O ont 35 à 40 fois pour 100 plus de chances de développer un ulcère duodénal que ceux du groupe A, B et AB. Ceci est aussi bien valable pour les hommes que pour les femmes.

Certains auteurs enfin ont voulu voir dans cette association un élément du pronostic de la maladie ulcéreuse.

D'après LANGMANN et DOLL (46), PEEBLES, BROWN, MEL ROSE et WALLACE estimèrent qu'il y avait un fort pourcentage de groupe O parmi les malades opérés, et ce d'autant plus qu'ils avaient saigné ou perforé leur ulcère. Le résultat n'était cependant pas statistiquement significatif.

Pour WALLACE les ulcères non secréteurs des groupes O, A, B et AB sont plus souvent opérés que les secréteurs du même groupe.

De même, pour I. CLARKE et Coll. ; par contre, NEWMAN ne trouva aucune différence.

.../...

LANGMAN dénombre un plus fort pourcentage de groupe O dans les ulcères hémorragiques que dans les ulcères douloureux et sténosants. La différence est statistiquement significative ($P < 0,02$). Il n'y a aucune différence dans la répartition des groupes sanguins, suivant que le malade a été opéré ou non ; L. HORWICH (40) est du même avis.

On ne doit cependant pas attacher une importance excessive à ces résultats car tout dépend du moment auquel on voit le malade, et rien ne dit que tel ulcère qui semble parfaitement stabilisé ne saignera pas, ou ne se perforera pas dans les mois ou années qui viennent. L'explication de PRESTON et BARR qui pensent que les ulcères du groupe O saignent parce qu'ils ont une plus petite quantité de facteur VIII antihémophilique demande à être confirmée.

Dans une publication récente S. MARTIN et Coll. (62) (LYON) ont confirmé la prédominance du groupe O dans les ulcères duodénaux, mais le test X^2 montre que la différence n'est pas significative.

J.L. GOTI - ITURRIAGA (38) a de même constaté une prédominance non significative de groupe O dans les ulcères duodénaux des sujets non basques.

2°/ Ulcère duodénal et caractère secréteur

Les premiers travaux ont été effectués par C.A. CLARKE (10) à LIVERPOOL sur la salive de 514 ulcéreux duodénaux et 491 témoins. Il nota 35 % d'ulcéreux non secréteurs contre 24 % de témoins.

Ces travaux furent, ensuite, étendus à 1.540 malades et 2.435 témoins avec des pourcentages identiques.

Cette différence est hautement significative et a

.../...

été retrouvée par d'autres auteurs : WALLACE, PRINGLE et R. DOLL, en Angleterre, NEWMAN (64) aux Etats-Unis, P.A.J. BALL au Nigéria (3). En France, S. MARTIN et Coll. (62) trouvent 31,7 % de non sécréteurs ulcéreux contre 21,6 % chez les témoins.

En Espagne J.L. GOTI ITURRIAGA (38) donne 28 % de non sécréteurs chez les ulcéreux et 22,7 % chez les témoins.

Il y a donc, en définitive, un groupe d'individus plus exposé à faire un ulcère duodénal : ce sont les phénotypes O non sécréteurs.

R.B. MAC CONNELL (59) divise les phénotypes en 4 groupes :

O non sécréteur

A, B et AB non sécréteur

O sécréteur

A, B et AB sécréteurs

Il estime que par comparaison avec le groupe le moins susceptible (A, B et AB sécréteurs), les non sécréteurs du groupe O ont 146 pour 100 fois plus de chance de faire un ulcère, les non sécréteurs A, B et AB 49 % fois plus, les sécréteurs du groupe O 29 %. L'importance des groupes sanguins A B O et du facteur sécréteur dans la génétique de la maladie ulcéreuse pourrait être appréciée de façon plus exacte par l'étude des jumeaux. Si, en effet, les jumeaux dizygotes de même groupe sanguin ne font pas aussi souvent un ulcère qu'une paire monozygote (obligatoirement du même groupe), on peut en conclure que d'autres facteurs génétiques interviennent avec plus de poids que les groupes sanguins et le facteur sécréteur dans la génèse de l'ulcère duodénal. A notre connaissance aucune étude de ce genre n'a encore été faite.

.../...

3°/ Le gène LEWIS et l'ulcère duodénal

Rappelons que le caractère antigénique LEWIS est transmis sur un mode dominant et qu'il est dosé dans la salive. On distingue les phénotypes LEWIS + et LEWIS - suivant que le caractère est présent ou non dans la salive.

Les LEWIS + sécréteurs ont la substance Le^b et une petite quantité de Le^a surtout s'ils appartiennent aux groupes sanguins O et A.

Les LEWIS + non sécréteurs n'ont que la substance Le^a, mais en grande quantité.

R.B. MAC CONNEL (59) à LIVERPOOL trouve une légère prédominance de LEWIS - chez les ulcéreux duodénaux (4,3 %) par rapport aux témoins (3,6 %).

Par contre, J.L. GOTI - ITURRIAGA (38) à BILBAO ne trouve pas de différence significative entre 124 ulcéreux duodénaux et 269 témoins.

P.A.J. BALL, au Nigéria (3) nota, pour les 172 ulcéreux duodénaux de sa série :

. 35,5 % de LEWIS négatif
. 62,7 % de sécréteurs
. 37,2 % de non sécréteurs

Chez les témoins, par contre, il y avait :

. 38 % de LEWIS négatif
. 74,7 % de sécréteurs
. 25,3 % de non sécréteurs.

Il existait donc, ici encore, une prédominance d'ulcéreux non sécréteurs, mais celle-ci est réalisée au profit de LEWIS positif, le nombre de non sécréteurs LEWIS négatif

.../...

trouvé étant inférieur au nombre attendu.

En fait, comme l'admet lui-même MAC CONNELL, il est impossible de dire s'il y a une relation quelconque entre le gène LEWIS et l'ulcère duodénal.

4°/ Hypothèse concernant les relations entre le groupe sanguin O, le facteur non sécréteur et l'ulcère duodénal

- Protection de la muqueuse

Les antigènes des groupes sanguins de la salive et du suc gastrique sont des substances mucoïdes qui pourraient protéger la muqueuse gastrique des agressions physiques et chimiques. I. AIRD (2) pense donc que H est moins protecteur que A ou B, ce qui explique la plus grande fréquence d'ulcères duodénaux dans le groupe O que dans les groupes A, B et AB.

MAC CONNELL (59) estime que cette théorie est fausse car il n'y a alors aucune raison que les O non sécréteurs fassent plus souvent des ulcères duodénaux que les A, B et AB non sécréteurs puisque le suc gastrique de tous ces groupes contient la substance Le^a, mais pas A, B et H. En réalité, cette objection n'est que relative car, contrairement à W.R. COWAN, certains auteurs (GLYNN, SZYLMANN) ont mis en évidence dans la muqueuse gastrique et duodénale des non sécréteurs, des glycoprotéines groupes sanguins A, B ou H. La théorie de AIRD serait ainsi valable et expliquerait la prédominance d'ulcère dans le groupe O, même non sécréteur. Par ailleurs, la moindre quantité de ces substances A B H chez les non sécréteurs expliquerait la plus grande fréquence d'ulcères chez les non sécréteurs, quel que soit leur groupe sanguin.

L'argument le plus valable contre la théorie de AIRD est que le titre des antigènes A B H est aussi élevé chez les

.../...

ulcéreux duodénaux que chez les témoins ou les consanguins, que le dosage soit fait dans la salive (CLARKE) ou dans le suc gastrique (EVANS et Coll. GLASS et Coll).

- Effet pléiotropique des gènes A B O et sécréteurs

Ces gènes pourraient âgir en réglant la réponse physiologique de la muqueuse duodénale. La muqueuse des sujets groupe O - non sécréteurs pourrait, par exemple, répondre à certains stimuli par une production acide plus importante que celle des autres groupes. Ceci expliquerait, outre l'association groupe O - ulcère duodénal, la fréquence des cancers de l'estomac dans le groupe A.

M. L. SIEVERS (71),en employant une résine échangeuse de cations non absorbée dans les achlorhydries, donne les résultats suivants :

86,1 % des sujets du groupe O ont une acidité libre contre 73 % dans le groupe A.

PUROHIT et SHUKLA trouvent de même une sécrétion acide plus élevée chez les sujets du groupe O.

Dans la série de S. MARTIN, la sécrétion acide des sujets du groupe B est significativement inférieure à celle des sujets du groupe A ou O.

En ce qui concerne l'acidité gastrique suivant le groupe sanguin des ulcéreux, les résultats sont également hétérogènes.

S. MARTIN et Coll. (62) notent une sécrétion acide plus élevée chez les ulcéreux duodénaux du groupe O que chez ceux des groupes A, B et AB, tandis qu'il n'y a aucune différence suivant le caractère sécréteur.

.../...

D'après ces mêmes auteurs, FODOR note la même différence, statistiquement significative. Par contre, BROWN et Coll., BLEGUAD, VENTZKE et GROSSMAN ne trouvent aucune différence dans la sécrétion acide des ulcéreux duodénaux suivant les divers groupes sanguins.

HANLEY (39) a étudié le sérum pepsinogène de 800 personnes normales. Les résultats montrent qu'il est plus élevé chez les hommes que les femmes et dans le groupe O que dans le groupe A. Il n'y a pas de différence significative entre les sécréteurs et les non sécréteurs. Il pense que ces faits sont dus à l'existence d'une masse de cellules gastrique sécrétrices plus importante dans le groupe O (estimée à 10 ou 15 % fois plus grande que dans le groupe A). L'antigène alcoolo-soluble H stimulerait le développement de la masse gastrique sécrétoire.

Le groupe O ayant plus d'antigène H que le groupe A, les individus du groupe O seront plus acides que ceux du groupe A.

Pour expliquer la prédominance de non sécréteurs parmi les ulcéreux, alors qu'il ne trouve aucune différence dans la sécrétion de pepsinogène des sécréteurs et des non sécréteurs, HANLEY a repris les résultats de BALL. Celui-ci trouve un nombre élevé de LEWIS + non sécréteurs parmi ces ulcéreux. HANLEY postule alors que la substance hydro-soluble Le^a ou ses produits de dégradation peuvent être absorbés par la muqueuse et stimulent l'hyperplasie des cellules sécrétoires comme l'antigène H alcoolo-soluble.

Il évoque, enfin, le rôle de certains aliments susceptibles de stimuler la formation de la masse cellulaire secrétoire d'une manière indirecte en inhibant les anti-sérums des groupes sanguins, groupes sanguins qui, d'après lui, sont capables de faire proliférer cette masse cellulaire.

.../...

En fait, parmi les nombreuses substances testées, seules le thé et le café semblent avoir une activité inhibitrice.

MAC CONNEL qui refuse la théorie de AIRD parce qu'elle n'explique pas pourquoi il y a plus d'ulcéreux parmi les O non sécréteurs que parmi les non sécréteurs des autres groupes et celle de HANLEY parce que dans les résultats de BALL les LEWIS + ulcéreux non sécréteurs sont à peine plus nombreux que les LEWIS - non sécréteurs, essaie de concilier ces deux théories et pense :

. que les gène A B O influencent la capacité secrétoire gastrique, mais que le caractère sécréteur n'a aucune action

. que le gène non sécréteur par l'intermédiaire de la substance Le^a ne protège que faiblement la muqueuse gastro-duodénale.

Cependant, les différentes substances antigéniques qui composent les groupes sanguins sont chimiquement si voisines qu'il est très improbable que leur rôle soit différent et en particulier que l'une stimule l'hyperplasie de la muqueuse gastrique plus que l'autre.

Il est donc possible que ce soient leurs propriétés sérologiques et antigéniques différentes qui aient un rôle important. Ces propriétés sont dues à la séquence des sucres sur les chaînes latérales et en particulier à la nature du sucre terminal (MORGAN, KABAT). La spécificité du groupe A est due au A.D.N. acétylgalactosamine, celle de B au - D - galactose, celle de H au L - fucose. Cependant, il n'a pas été mis en évidence d'auto-anticorps dans la maladie ulcéreuse et, d'ailleurs, de nombreuses drogues ulcérigènes (corticoïdes, acide acétyl-salycilique, phényl-butazone) bloquent la réaction antigène-anticorps.

.../...

Il faut donc faire intervenir un autre mécanisme : il existe au niveau de la muqueuse digestive des glyco-protéines sulfatées caractérisées par l'estérification des chaînes glucidiques par des groupements sulfates. Ces glycoprotéines inhibent la protéolyse peptique. Elles dérivent probablement des glyco-protéines à activité groupe sanguin puisqu'elles conservent une activité immunologique A, B ou H. On peut imaginer que les chaines glucidiques à activité immunologique A ou B soient plus facilement estérifiées par le sulfate que les chaînes à activité H.

CAIN (7) a essayé de montrer que la bordure en brosse de la muqueuse duodénale peut, chez les non sécréteurs, être endommagée par les agglutinines A B H (lectines) contenues dans de nombreuses plantes comestibles de la famille des légumineuses tandis que chez les sécréteurs ces anticorps seraient immédiatement inhibés par le groupe libre des substances présentes dans le suc gastrique. Cette théorie est indéfendable car, dans la société moderne, la plupart des végétaux sont cuits et les lectines sont inactivées par la chaleur.

Toutes ces hypothèses demandent à être vérifiées, mais il est en tout cas un fait certain qui plaide en faveur de l'action des groupes sanguins sur la sécrétion acide, c'est la prédominance du groupe O dans l'ulcère peptique. En effet, dans 5 séries relevées par MAC CONNELL, le pourcentage de groupe O est plus fort parmi les ulcères peptiques que parmi les ulcères duodénaux. C'est également l'avis de LANGMANN, DOLL et SARRACI (45).

5°/ Les autres théories

G. LENNES (47) a émis une hypothèse originale d'après laquelle la prédominance du groupe O non secréteur dans les ulcères repose sur l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. D'après lui, l'excès d'ulcéreux du groupe O vient du fait que les foetus de ce groupe sont toujours compatibles

.../...

avec la mère et donc toujours viables.

L'excès de non sécréteurs serait dû à ce que l'avortement A B O est plus fréquent si le foetus est sécréteur.

Cette théorie n'est pas, actuellement, retenue et MAC CONNELL lui reproche, en particulier, de ne pas pouvoir expliquer l'excès de cancéreux gastriques du groupe A.

KAPLAN et Coll. (43) ont comparé l'aptitude de 121 ulcéreux (34 gastriques, 68 duodénaux et 19 à la fois gastriques et duodénaux) et de 83 témoins à détecter l'amertume de 6 N propylthiouracil. Les ulcéreux duodénaux détectent cette amertume pour des dilutions plus importantes que les autres sujets.

De là à dire qu'il existe une relation entre les gènes gustatifs et la maladie ulcéreuse, il y a un pas que nous ne franchirons pas.

En définitive, il semble que le gène non sécréteur participe à la transmission de la tare ulcéreuse et que cette transmission soit polygénique (GOTI) (37). La polymérie présente un intérêt considérable car elle permet d'expliquer un fait qui avait frappé J.J. DUBARRY d'une part, M. LEVRAT d'autre part : la particulière fréquence des états ulcériformes dans les familles d'ulcéreux.

J.J. DUBARRY en a fait une étude très complète dans le travail qu'il a inspiré à CLER (12), travail repris au 3ème Congrès Mondial de Gastro-Entérologie de Tokyo (35). Avant lui, l'Ecole Bordelaise avait consacré aux états ulcériformes plusieurs travaux : P. BROUSTET et A. CHAUVENET (1930), puis J.J. DUBARRY et G. DUBOURG sous la dénomination d'antro-pyloro-bulbites vagotoniques pseudo-ulcéreuses (1949).

.../...

Cette notion de maladie ulcéreuse sans ulcère a également été signalée par MORAWITZ (1925), F. GALLART-MONES, M. DEMOLE, J. GORSE et A. LAMBLING dans la thèse de Ph. ASSAYA (1962).

Le travail de CLER est basé sur 61 observations dans des familles d'ulcéreux.

. 34 affections organiques définies qui revêtent le masque d'ulcère

. 27 états ulcériformes primitifs de type gastrite, duodénite ou gastro-duodénite .

Dans chacune de ces observations il y a au moins un ulcère chez les consanguins proches.

Parmi ces syndromes ulcériformes il y a 22 femmes et 39 hommes.

Grâce à la collaboration de J. DUHAMEL, CLER s'est efforcé de découvrir pourquoi, dans certaines familles, il y avait un ulcère alors que le ou les consanguins n'avaient qu'un syndrome ulcériforme.

. Il est peu probable que le stress déclenchant, insuffisant, explique l'existence d'un syndrome ulcériforme.

. Il est impossible d'après le test X^2 de PIEARSON qu'il s'agisse d'une moindre pénétrance ou d'une moindre expressivité des gènes ulcéreux.

. L'hypothèse la plus vraisemblable est que ce syndrome est conditionné par une insuffisance du stock génique : les hommes ne portant pas α (gène porté par le chromosome X) et les femmes étant hétérozygotes en α .

.../...

. Il est enfin une quatrième hypothèse qui serait à vérifier : étudier le groupe sanguin et le facteur sécréteur de ces malades atteints de syndrome ulcériforme sans ulcère. Il est très possible, en effet, qu'on ne trouve pas chez eux la prédominance groupe O-facteur non sécréteur habituellement vue dans les ulcères vrais. Ceci aurait de plus, le mérite de confirmer le rôle des gènes groupes-sanguins dans la maladie ulcéreuse.

A notre connaissance aucun travail de ce genre n'a encore été réalisé.

CONCLUSION

Toutes les recherches génétiques n'ont pas, nous l'avons dit en préambule, qu'un intérêt spéculatif.

L'étude des pedigrees montre, en particulier, que l'incidence ulcéreuse est remarquablement forte dans la descendance de deux géniteurs tarés et J.J. DUBARRY considère que le mariage de deux ulcéreux est à déconseiller formellement, sinon tous leurs enfants auront un capital génique complet les prédisposant à l'ulcère.

Il est un autre point que les cas d'ulcères familiaux nous permettent de souligner : de nombreux auteurs tels DRAGSTEDT, LAMBLING, MAC CONNELL, font de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal deux affections différentes. Ils se basent sur les caractères étiologiques, biologiques, et évolutifs certes différents dans ces deux localisations : l'ulcère duodénal est une affection du sujet jeune, s'accompagne d'une hyperchlorhydrie et ne se cancérise jamais.

DOLL et KELLOCK, d'après MAC CONNELL, ont cons-

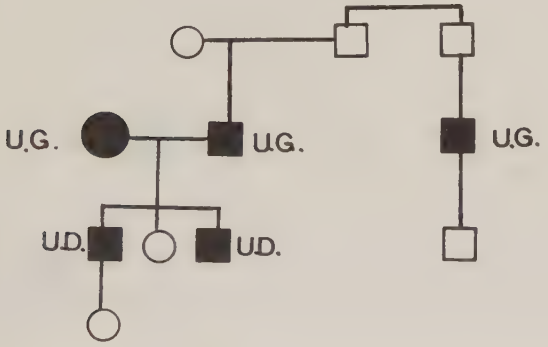
.../...

taté que la localisation de l'ulcère est identique dans une même génération et même dans plusieurs générations d'une même famille.

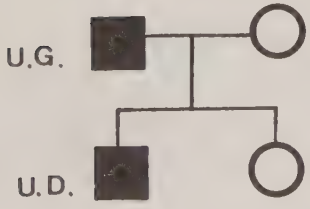
LEVRAT (50) considère également que les ulcères familiaux ont la même localisation.

Nous pensons qu'ils peuvent, effectivement, avoir la même localisation mais qu'il ne s'agit pas d'une règle absolue. Les pedigrees suivants en témoignent :

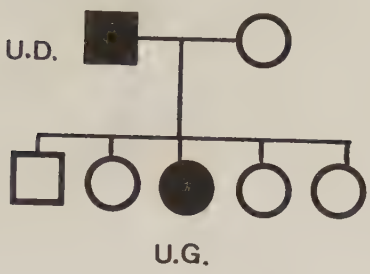
FAMILLE JU.



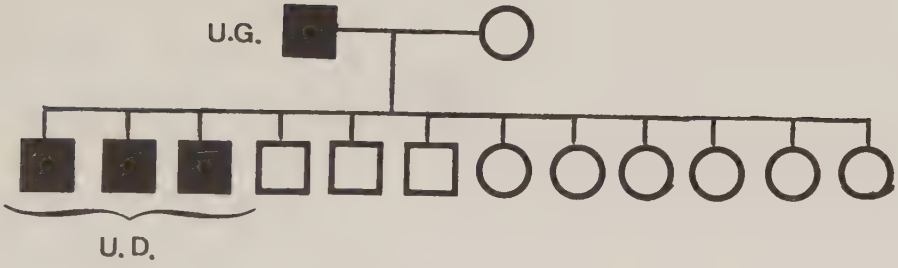
FAMILLE DAL.



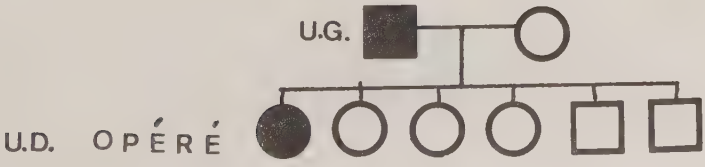
FAMILLE DUP.



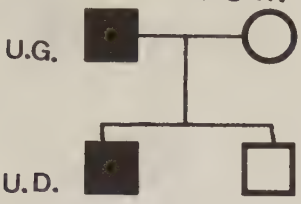
FAMILLE PIA.



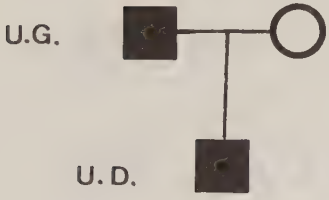
FAMILLE DRE.



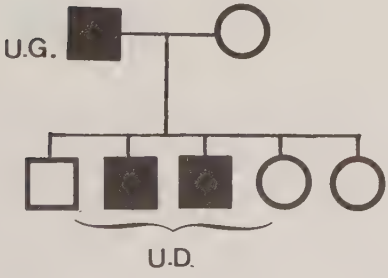
FAMILLE GOUR.



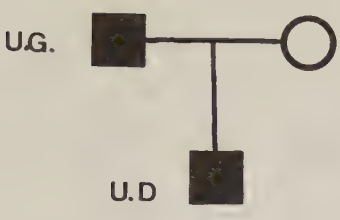
FAMILLE SI.



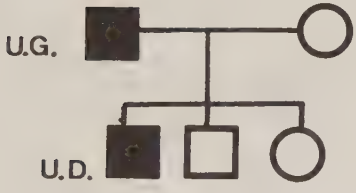
FAMILLE PEY.



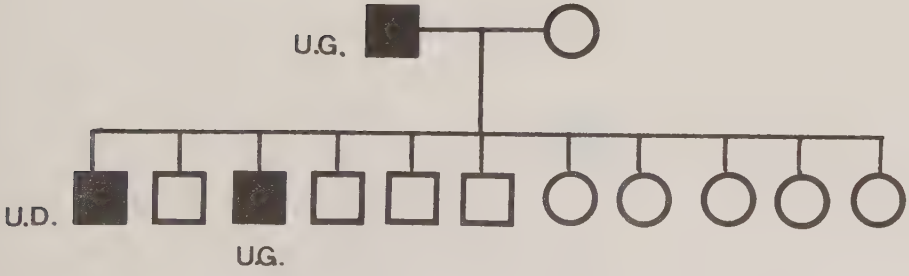
FAMILLE SI.



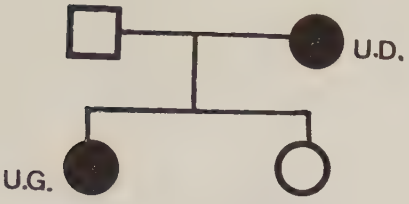
FAMILLE DUP.



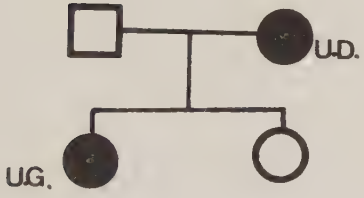
FAMILLE SA.



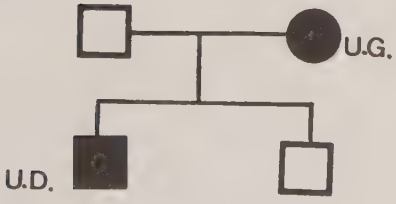
FAMILLE FAU.



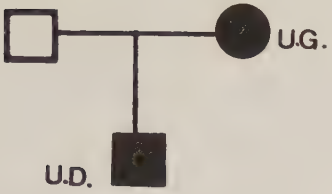
FAMILLE LAH.



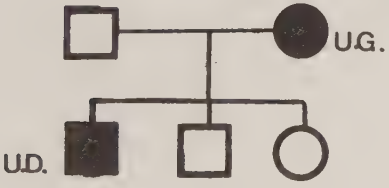
FAMILLE ALI



FAMILLE ROS.



FAMILLE RAL.



Ceci n'a, bien sûr, aucune valeur statistique puisqu'il aurait fallu comparer ces pedigrees avec ceux où la localisation ulcéreuse est la même chez les géniteurs et leurs descendants.

Néanmoins, il nous semble difficile de soutenir qu'il y ait deux maladies bien distinctes et nous considérons plus raisonnable de parler de maladie ulcéreuse, la localisation gastrique ou duodénale étant déterminée par l'âge de début, les facteurs péristasiques et "le terrain".

LE ROLE D'UN FACTEUR GENETIQUE DANS L'EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS

I -INTRODUCTION

L'épidémiologie des cancers digestifs a fait l'objet, sous la présidence de Th. HUNT,(Londres) du Grand Symposium du IIIème Congrès Mondial de Gastro-Entérologie de Tokyo en septembre 1966.

La plupart des auteurs ont surtout envisagé cette épidémiologie en fonction des différents facteurs extrinsèques ou intrinsèques qui leur paraissaient favoriser l'apparition du cancer.

Seuls F. AVERY-JONES (7) (Londres), O. GREGOR (30) (Prague) et DUNN (24) (Californie) ont évoqué l'aspect génétique des cancers digestifs, tandis que l'exposé de J.J. DUBARRY était consacré aux cancers familiaux.

Nous avons fait de larges emprunts à tout ce qui nous a paru intéressant sur le plan génétique au cours de ce symposium.

Mais nous avons également puisé, dans le rapport présenté par J.J. DUBARRY , aux IVème Journées HISPANO-FRANCAISES de BILBAO (1967) : "Essai sur le rôle d'un facteur génétique dans les cancers digestifs" (23)

Il existe, actuellement, une somme considérable de travaux effectués dans de très nombreux pays et qui, confrontés, mettent en lumière le rôle primordial joué par l'environnement dans la survenue des cancers digestifs. Il en est de même en ce qui concerne certains états morbides précancéreux tels l'ulcère gastrique, la maladie de Biermer, les polyposes.

.../...

Par contre, malgré les efforts de certains auteurs, l'aspect génétique de la carcinogénèse digestive présente de nombreuses inconnues. Ce chapitre a fait l'objet d'une revue générale par R.B. MAC CONNELL (43) et de recherches originales par J.L. GOTI-ITURRIAGA (27-28).

Il est actuellement prouvé sur les animaux de laboratoire que certaines tumeurs peuvent être génétiquement transmises. Il est séduisant de donner la même explication pour les cancers digestifs familiaux.

Il faut cependant s'assurer que dans des affections aussi fréquentes, le hasard ne peut pas, à lui seul, rendre compte de ces pedigrees.

Il faut également prouver que des facteurs péristasiques identiques, ou du moins très voisins, ne sont pas responsables de la haute incidence de cancers digestifs dans ces familles.

Dans la sphère digestive, seule la polypose rectocolique est une maladie héréditaire certaine, transmise sur un mode dominant. Le problème du cancer de l'oesophage, de l'estomac et du gros intestin (dans la mesure où il n'est pas secondaire à une polypose dégénérée) est beaucoup plus complexe.

Nous envisagerons les preuves expérimentales, cliniques et statistiques de l'influence de l'hérédité en cancérologie générale et digestive, avant d'esquisser un essai d'interprétation des faits en fonction des rôles respectifs de l'environnement et de la transmission génétique.

.../...

II - LES ARGUMENTS QUI PERMETTENT D'ADMETTRE LA POSSIBILITE D'UN FACTEUR GENETIQUE

1°/ Arguments expérimentaux

Miss MAUD SLYE a autopsié, en 12 ans, 40.000 souris dont 5.000 étaient cancéreuses. Des croisements lui ont permis d'obtenir des lignées pures de souris et de constater que certaines de ces lignées étaient plus exposées que d'autres à présenter un type donné de cancer.

On peut en conclure que de tels faits sont en rapport avec la constitution génétique de ces lignées.

J.L. AMIEL (4), dans une revue générale, résume les connaissances actuellement acquises.

Les lignées pures de souris ont permis l'analyse des facteurs génétiques en carcinogénèse.

En effet, certaines lignées présentent plus volontiers un cancer donné et de même certaines lignées de rats sont plus sensibles à des produits chimiques spécifiques, par exemple la lignée DBA2, présente une leucémie après administration de méthyl-cholantrène.

L'irradiation de la lignée C 57 Bl/6 provoque une leucémie lymphoïde, tandis que R.F. fait une leucémie myéloïde.

Il a même été possible, dans certains cas, de préciser le système génique en cause :

.../...

. certaines tumeurs sont conditionnées par un seul gène ou un petit nombre de gènes, telles chez la drosophile les tumeurs mélaniques et les tumeurs de l'ovaire.

. d'autres sont liées à un système polygénique : le croisement entre lignées pures dont l'une a une forte incidence de leucémies spontanées et l'autre, une faible incidence montrent que cette susceptibilité aux leucémies dépend d'un système polygénique complexe comportant des gènes modificateurs et des gènes represseurs. Le taux de leucémie des hybrides F1 est intermédiaire entre celui des deux lignées parentales.

Il est d'autres faits expérimentaux qui font penser que les caractères de la cellule cancéreuse sont des caractères acquis mais devenus stables et héréditaires.

De très nombreux facteurs sont susceptibles de provoquer une altération du matériel génétique cellulaire constitué par les acides nucléiques. Ceux-ci porteurs de l'information génétique la transmettent aux cellules filles.

D'autres travaux se sont plus spécialement adressés aux tumeurs digestives. Il est beaucoup plus difficile de provoquer un cancer de l'estomac chez l'animal et certains cancers glandulaires sont uniquement provoqués par l'injection sous muqueuse de méthyl-cholantrène. Les cancers glandulaires spontanés sont encore plus rares.

FORTNER rapporté par A. KOFF, P. ZEITOUN et S. BONFILS (41) n'a dénombré que 14 adénocarcinomes glandulaires primitifs (de l'estomac,du grêle et du colon) sur 301 hamsters syriens.

Par contre, d'après les mêmes auteurs, OETTLE a constaté chez le RATTUS NATALENSIS (MASTOMYS) 41 %

.../...

de décès par cancer glandulaire de l'estomac. Il s'agissait de carcinome indifférencié avec métastases hépatiques et ganglionnaires sans atrophie gastrique ni métaplasie intestinale. Ces tumeurs n'existent pas chez ce même animal vivant à l'état sauvage. Mais ces faits n'ont pas été retrouvés par d'autres expérimentateurs.

D'après J.J. DUBARRY (23), les Canadiens PHIL, GOLI SAMUEL et FREEDMAN, par des techniques d'immuno-diffusion, ont retrouvé parmi toutes les tumeurs dérivées de l'endoderme des antigènes spécifiques découverts, auparavant, dans les tumeurs coliques. Ces antigènes n'existaient pas dans les tumeurs d'autre origine. Ainsi, pour la première fois, l'existence d'antigènes cancéreux spécifiques du système digestif a pu être démontrée.

Ils ont été retrouvés dans l'intestin foetal, le foie et le pancréas entre deux et six mois de gestation. PHIL et Coll. concluent que ces antigènes carcino-embryonnaires représentent des constituants cellulaires réprimés au cours de la différenciation de l'épithélium digestif normal et que leur réapparition est liée à une dédifférenciation régressive au cours des processus néoplasiques.

Les travaux de LILLY, BOYSE et coll. confirment ces conclusions : la souche de souris C 3 H F / B I sensible à la leucémie par injection du virus de GROSS est croisée avec la souche C 57 BL/6 résistante. Le dosage de l'antigène H2 montre qu'il y a un rapport étroit entre ce facteur et la sensibilité à la leucémogénèse virale.

En définitive, l'étude expérimentale chez l'animal montre que la prédisposition cancéreuse varie avec les souches, donc avec la constitution génétique.

La plupart des cancers observés sont provoqués par

.../...

divers artifices physiques ou chimiques. Les cancers spontanés, en particulier digestifs sont rares. Des antigènes spécifiques de certaines localisations cancéreuses auraient été découverts.

2° / Arguments cliniques

a) La transmission génétique de certaines tumeurs est formellement reconnue

Il en est ainsi pour des tumeurs malignes : les rétinoblastomes ; WELLER (1941), GRIFFITH et SORSBY (1944) ont déterminé l'incidence familiale. La transmission se fait sur un mode dominant et l'évolution est toujours fatale en dehors d'un traitement chirurgical. Pour KOLLER (40) les cas sporadiques seraient dus à des mutations géniques nouvelles.

De même pour le XERODERMA PIGMENTOSUM où les lésions sont bénignes mais susceptibles de dégénérer.

Ces lésions sont constituées de saillies véruqueuses hypersensibles au rayonnement solaire et qui évoluent vers un épithélioma spino-cellulaire. Le siège électif est la face.

G. BESSAS et S. MICHALAS (7) ont récemment rapporté un pedigree qui comportait l'atteinte de 3 frères agriculteurs grecs très exposés au rayonnement solaire (ensoleillement supérieur à 300 jours par an). Leur père était décédé d'un cancer cutané de la face.

Si ce pedigree à haute incidence paraît plaider en faveur d'une hérédité dominante, habituellement, dans cette maladie familiale assez fréquente qui peut se manifester dès les premières années de la vie, on admet que la transmission se fait en récessivité simple.

.../...

La neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN est, elle aussi, une prolifération cellulaire bénigne mais susceptible de donner naissance à un sarcome ; elle peut avoir des localisations digestives.

Elle serait contrôlée par un gène unique dominant.

. Les polyposes digestives, enfin, entrent tout à fait dans le cadre que nous étudions.

Nous leur consacrons plus loin un chapitre particulier envisageant successivement :

- la polypose recto-colique généralisée

- le syndrome de DEVIC GARDNER

- la maladie de PEUTZ-JEGHERS-TOURAINE

L'hérédité y est dominante et la cancérisation particulièrement fréquente.

b) Le cas particulier du cancer de l'oesophage, de l'estomac et du gros intestin

Nous avons vu que pour pouvoir admettre l'influence d'un facteur génétique dans la transmission de ces cancers, il fallait prouver que les cas familiaux n'étaient pas dus au hasard ou à l'action exclusive de facteurs péristasiques.

Le meilleur moyen d'y parvenir et de comparer l'incidence de la maladie chez les consanguins de cancéreux avec l'incidence familiale chez des témoins.

Il ne s'agit pas d'une méthode facile car, pour l'incidence familiale le diagnostic est incertain ou inconnu dès que l'on s'adresse à des générations quelque peu éloignées.

.../...

Quatre sortes d'enquête sont cependant nécessaires :

- la recherche d'un facteur racial
- l'établissement des pedigrees
- la recherche de preuves statistiques
- l'étude des cancers chez les jumeaux.

En ce qui concerne le cancer de l'estomac surtout, ont été en outre étudiés ses rapports avec les groupes sanguins A B O, le facteur sécréteur, le facteur LEWIS.

LE CANCER DE L'OESOPHAGE

1°/ La recherche d'un facteur racial

D'après R.B. MAC CONNELL (43), la plus forte incidence est celle de la province chinoise de HONAN où les décès par cancer de l'oesophage sont les plus fréquents des décès par tumeur maligne. Pour LI KUANG HENG (42) la maladie est plus fréquente dans les régions rurales et montagneuses que dans les villes, chez les hommes que chez les femmes, entre 50 et 69 ans. L'alcool ne semble pas jouer de rôle important dans la survenue de cette tumeur, en Chine, ce qui n'est pas l'avis de E.L. WYNDER (62) mais en ce qui concerne d'autres populations. Une très haute incidence est également trouvée par R.J.W. BURRELL (10) dans la province de TRANSKEI (Afrique du Sud). Sur 1,6 million de Bantous, il a trouvé 1882 cancers (1.036 hommes et 846 femmes). Ce fait a également été constaté par J. HIGGINSON (35). La maladie est fréquente en France, Suisse, Finlande, mais est relativement rare en Angleterre, Australie et dans la population blanche des Etats-Unis. Pour R.B. MAC CONNELL, il est difficile de dire

.../...

si ces variations géographiques sont dues au hasard ou à un facteur génétique. On peut également se demander si dans les pays à haute incidence de cancer de l'oesophage, n'interviennent pas des facteurs de mastication (BETEL), voire même, en Chine surtout, l'opiomanie.

La répartition suivant le sexe est variable avec les pays. Nous avons vu que le sexe masculin est plus souvent atteint en Chine ; par contre, il y a 2 fois plus de cancer chez les femmes en Grande Bretagne, tandis qu'aux Etats-Unis où l'incidence générale est identique à celle des Iles Britaniques, il y a 4 fois plus d'hommes touchés. En France et en Suisse, il y a 8 hommes pour une femme, tandis qu'en Finlande où la maladie est aussi fréquente, les femmes sont aussi souvent atteintes que les hommes.

D'après la plupart des auteurs, il ne semble pas qu'un facteur racial puisse expliquer la prédominance du cancer de l'oesophage dans certains pays. Cela serait plutôt dû aux facteurs péristasiques tels alcool et tabac pour l'homme, dysphagie sidéropénique pour la femme.

2°/ L'incidence familiale du cancer de l'oesophage

Dans son rapport présenté aux IVème JOURNEES FRANCO-ESPAGNOLES DE GASTRO-ENTEROLOGIE (BILBAO 1967), J.J. DUBARRY (23) ne notait sur 1.481 cancéreux digestifs que 2 cas familiaux de cancer de l'oesophage sur 57 cancers digestifs familiaux.

Les chiffres donnés par LI KUANG HENG sont, par contre, impressionnants :

.../...

Province	nombre de malades	Histoire familiale	%
SHANTUNG	358	86	24
SHANSI	290	76	26,2
LIN COUNTY (HONAN	935	574	61,4

Le même auteur a comparé l'incidence familiale chez les cancéreux et les témoins (entre 1959 et 1960).

PROVINCE	Cancer de l'oesophage			Témoins		
	nombre de malades	histoire familiale	%	nombre de témoins	histoire familiale	%
SHANTUNG	126	21	16,7	8.105	52	2,5
LIN COUNTY (HONAN)	127	76	59,8	375	161	42,9

.../...

En 1955, J. MOSBECH et A. VIDEBAEK (50) (Danemark) recherchèrent également l'incidence familiale du cancer de l'oesophage. Leur série est constituée de 101 malades (83 hommes et 18 Femmes) ayant un total de 877 consanguins (423 hommes et 454 fammes). Dans 5 familles il y avait plus d'un cancer de l'oesophage (0,57 %).

Chez 341 témoins ayant 2.573 consanguins la proportion de cancers familiaux était de 0,51 % (13 pedigrees).

La proportion n'est que très légèrement différente : 0,57 contre 0,51, donc peu significative.

Dans l'enquête de BURRELL au TRANSKEI sur 1.883 néoplasmes de l'oesophage, 72 malades avaient un ou plusieurs consanguins atteints de la même affection. Il semble toutefois que ce chiffre soit sujet à discussion étant donné les conditions de l'enquête dans cette population rurale et polygame.

C'est en Angleterre qu'a été découverte la plus haute incidence familiale de cancer de l'oesophage dans deux familles de LIVERPOOL par R.B. MAC CONNELL et CLARKE (36-13).

En 1954 ces auteurs publièrent un pedigree (famille C) comprenant 6 cas de cancer de l'oesophage appartenant à deux générations. Il n'y avait, dans cette famille, aucun facteur péristasique carcinogénétique : pas d'alcoolisme ni de tabagisme, conditions économiques correctes (nourriture, habitat, etc...).

En 1957, les mêmes auteurs publièrent un nouveau pedigree de cancers de l'oesophage. La famille habitait le même district de LIVERPOOL que la précédente.

Le cas primaire, un homme de 37 ans, porteur d'une kératose palmoplantaire (TYLOSE) fut hospitalisé en 1956 pour cancer de l'oesophage. Son père également porteur

.../...

d'une Tylose était mort de la même localisation néoplasique, dans le même hopital en 1953. En même temps que le cas primaire, un de ses cousins atteint de la même affection dermatologique, était hospitalisé dans un autre établissement de LIVERPOOL pour dysphagie, dysphagie qui se révéla d'origine néoplasique.

Les auteurs firent alors le pedigree de cette famille (Famille S).

Frappés par la haute incidence familiale de tylose et de cancer oesophagien, ils reprirent le pedigree de la famille C établie en 1954 et retrouvèrent la même association. Le fait leur avait échappé à l'époque car les sujets porteurs du néoplasme étaient alors décédés.

La maladie tylotique se présentent sous deux formes, toutes deux transmises suivant un caractère mendélien dominant de sorte que les sujets atteints ont 50 % de descendants malades et 50 % sains.

- La forme la plus habituelle se manifeste dès la première année de la vie par une desquamation de la peau de la paume et de la plante des pieds. La kératose est d'une épaisseur uniforme à bords nets. Les fissures sont relativement rares.

- La deuxième forme (observée dans les deux famillles) apparaît plus tard entre 5 et 15 ans. Les lésions kératosiques sont plus inégales et douloureuses. Dans quelques cas, elle se localise uniquement à la plante des pieds.

Dans 17 des 18 cas de cancer de l'oesophage les malades sont également porteurs de tylose. Parmi les autres sujets décédés et porteurs de l'affection dermatologique, l'un décédé dans un hôpital psychiatrique avait un épaississement de la paroi oesophagienne, l'autre un cancer de l'estomac (bien que l'histoire clinique soit plutôt en faveur d'un cancer de l'oesophage).

.../...

FIG. 1. Family S.

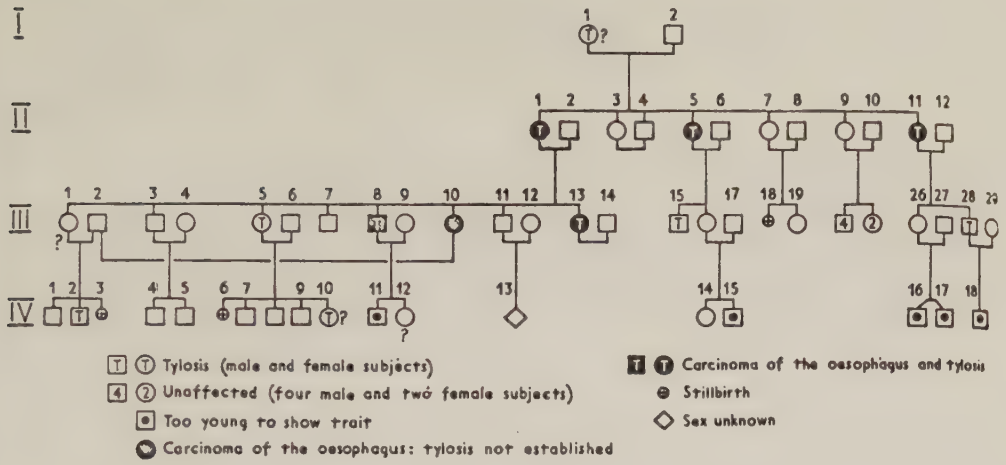


FIG. 2. Family C.

CLARKE et MAC CONNELL n'ont pas découvert de facteur péristasique pouvant expliquer cette haute incidence néoplasique.

Ces facteurs avaient déjà été étudiés en 1954 pour la famille C, le niveau économique était convenable, sauf pour une branche de la deuxième génération. Aucun malade ne faisait partie de ces professions dites exposées : voyageur de commerce, barman, garçon de restaurant... Aucun facteur alimentaire particulier.

Quelle interprétation donner à ces faits ?

- La kératose palmo-plantaire peut elle constituer, au niveau de l'oesophage, une lésion pré-cancéreuse ?

Les auteurs ne le pensent pas car il n'y avait pas de leucoplasie oesophagienne chez les malades porteurs de tylose sans cancer. D'autre part, l'épaisseur de l'épithélium voisin de la tumeur n'était pas supérieure à celle de 12 témoins également atteints de cancer de l'oesophage.

Enfin, l'association tylose - cancer de l'oesophage n'a jamais été décrite auparavant et en particulier une enquête auprès de 6 autres familles tylotiques n'a pas permis de retrouver une telle association.

- Il est donc probable qu'un facteur génétique intervienne. Plusieurs hypothèses sont possibles :

1 - Un seul gène, mutant, est responsable des deux affections, et ce gène est différent de celui qui provoque habituellement la tylose. Ce mutant serait capable de provoquer le cancer pourvu que les sujets vivent assez longtemps et en présence d'un environnement déterminé.

2 - Le gène tylotique habituel détermine

.../...

également le cancer en présence d'un ou plusieurs autres gènes modificateurs qui ne sont pas eux-mêmes cancérigènes.

CLARKE et MAC CONNELL pensent qu'il est impossible de trancher entre ces deux hypothèses.

3 - La 3ème explication, plus improbable est qu'il y ait deux gènes étroitement liés, l'un responsable de la tylose, l'autre du cancer.

S'il en était ainsi, à l'occasion d'un crossing-over, on devrait observer des pedigrees où le cancer de l'oesophage (sans tylose) se transmet sur un mode unigénique dominant. Or de telles observations n'ont jamais été faites.

Quant à l'hypothèse de tylose syndrome para-néoplasique, hypothèse non envisagée par les auteurs et qui rapprocherait cette dermopathie de l'ichtyose, elle ne peut être actuellement retenue. En effet, aucun renseignement n'est donné sur l'évolution de la tylose après cure chirurgicale du cancer (les syndromes para-néoplasiques disparaissent après exérèse de la tumeur mère) et d'autre part, sur 48 tylotiques, 18 "seulement" étaient porteurs d'un néoplasme oesophagien. Certains sont décédés d'une autre cause.

Par ailleurs, seule l'ichtyose acquise est un syndrome para-néoplasique contrairement à l'ichtyose congénitale.

La tylose, affection héréditaire, même lorsqu'elle apparaît dans l'enfance ou l'adolescence, comme c'est le cas ici, ne peut logiquement être considérée comme une affection para-néoplasique.

.../...

3°/ Le cancer de l'oesophage chez les jumeaux

Les très importantes enquêtes faites par HAUGE et HARVALD (34) sur les jumeaux Danois nés entre 1870 et 1910 et par JARVIC et coll. (38) (New-York) sur 1.603 paires n'apportent rien de précis sur cette localisation néoplasique chez les jumeaux.

4°/ Le cancer de l'oesophage et les groupes sanguins

Très peu de publications sont parues à ce sujet.

Cependant, BILLINGTON (9) (Australie) sur 119 cas de cancer de l'oesophage ne dénote aucune différence significative entre le groupe sanguin des malades et celui des témoins.

En conclusion : Le cancer de l'oesophage est particulièrement fréquent dans certaines provinces Chinoises. A LIVERPOOL deux pedigrees tout à fait impressionnants, associés à une tylose familiale évoquent l'existence d'un facteur génétique.

LE CANCER DE L'ESTOMAC

1°/ Le facteur racial

L'incidence du cancer de l'estomac varie avec les pays considérés. La maladie est fréquente au Japon, en Finlande, en Pologne et au Chili. Elle est, par contre, relativement rare dans la population blanche des Etats-Unis, de l'Angleterre et de l'Inde.

.../...

DUNN (Californie) a comparé le taux de mortalité par cancer gastrique chez les individus résidant en Californie (24) :

Chinois		Philippins	Noirs	Blancs	Japonais		Japonai
és en hine	nés aux U.S.A				nés au Japon	nés aux U.S.A.	au Japon
9,2	12,1	5,6	14,6	8	29,9	11,7	58,4

ux de mortalité par cancer gastrique pour 100.000 individus.

Il y a de plus une différence nette dans un même pays suivant les différents groupes ethniques, sociaux et économiques.

Dans l'île de Java par exemple : la vérification nécropsique montre 1 cancer sur 2.748 autopsies dans la race Malaise contre 5 sur 1.553 chez les Chinois.

Dans l'Ouganda la maladie est rare mais elle est plus fréquente dans la province de Kivu (Congo).

L'incidence est plus grande dans le nord du Pays de Galles que dans le Sud-Est de l'Angleterre et parmi la population colorée du CAP (Afrique du Sud) que chez les travailleurs Bantous. Au Pays de Galles ASCHLEY et coll. (5) ont remarqué que la maladie est plus fréquente dans les régions où on parle le Gallois. Ils notent de plus une prépondérance de noms Gallois chez leurs cancéreux par rapport à des témoins d'un même hôpital.

Ils en concluent que la prédominance du cancer de l'estomac chez les sujets de souche Galloise est une caractéristique raciale génétiquement déterminée.

.../...

En Espagne, par contre, J.L. GOTI (27) ne trouve pas beaucoup plus de cancers de l'estomac en Biscaye (province basque où la population autochtone est restée en majorité pure), que dans le reste de la Péninsule Ibérique : 26 décès annuels pour 100.000 contre 24 pour 100.000

DUNN et coll. (24) ont comparé l'incidence chez les Japonais demeurés au Japon et chez ceux qui ont émigré en Californie.

Localisation du cancer	Japon	Californie	
		Japonais nés à l'étranger	Japonais nés aux U.S.A.
OESOPHAGE	5,5	4,5	1,2
ESTOMAC	58,4	29,9	11,7
COLON	1,9	6,1	6,3
RECTUM	3,3	4	3,1
TOTAL	69,1	44,5	22,3

On voit que la fréquence du cancer de l'estomac est moindre chez les Japonais émigrés en Californie mais nés au Japon que chez les Japonais nés et vivant au Japon.

Elle est encore moins importante chez les individus de race Japonaise nés aux U.S.A. et y vivant.

.../...

Par contre, en ce qui concerne le cancer du colon et du rectum c'est l'inverse.

Il y a peut être intervention d'un facteur racial, mais cette statistique est surtout en faveur de l'influence de facteurs environnants, favorisant les cancers de l'oesophage et de l'estomac au Japon.

2°/ L'étude des pedigrees

Il n'est pas possible de commencer cette étude par une autre famille que celle des BONAPARTE. Voici ce qu'en disent A. KOPF, P. ZEITOUN et S. BONFILS citant P. HILLEMAND (41).

"Joseph BONAPARTE, grand père de Napoléon, est mort à 40 ans d'un cancer gastrique vraisemblable ; Charles, son père commença à se plaindre de douleurs épigastriques en 1777 et mourut en 1785 d'un carcinome squirrheux sténosant du pylore n'ayant pas entraîné la formation de métastases et à propos duquel on s'est demandé s'il ne s'agissait pas d'un ulcère dégénéré. Quant à Napoléon lui-même, le rapport officiel d'autopsie porte le diagnostic de cancer de la région antro-pylorique, dû à la dégénérescence d'un ulcère ancien".

En réalité pour Napoléon lui même ce n'est pas certain ; peut être est-il mort d'une hépatite amibienne, pathologie qui met en cause la salubrité de l'île et de sa détention, et qui, pour cette raison, ne figurait pas sur le rapport d'autopsie (1).

.../...

(1) Pour P. HILLEMAND, c'est bien un cancer gastrique qui l'a emporté.

"Lucien est mort d'un cancer de l'estomac en 1840 (YOUNG) non vérifié anatomiquement ; Caroline mourut en 1839 d'un ictère au terme de 40 mois d'évolution, d'une cachexie avec vomissements et qui, elle non plus, ne fut pas autopsiée ; Elisa commença à se plaindre de douleurs gastriques probablement ulcéreuses en 1808 mais, est vraisemblablement morte d'une crise de paludisme aigü (2), Pauline, enfin, qui elle aussi présenta des douleurs épigastriques d'origine ulcéreuse à partir de 1812 mais qui mourut en 1824 d'une fluxion de poitrine ..."

"Citons, en outre, le cas du Cardinal FESH, frère de Laetitia Bonaparte, mère de Napoléon, mort d'un cancer de l'estomac en 1830".

L'absence de preuves macroscopiques, les seules possibles à l'époque, rend très difficile l'interprétation de ces faits car jusqu'à CRUVELHIER ulcère gastrique et cancer étaient confondus.

Il y a cependant une pathologie gastrique qui revient très souvent pour la famille BONAPARTE : l'ulcère et sa possible cancérisation.

J.J. DUBARRY à propos de ce pedigree y voit la possibilité d'un terrain commun favorable à ces deux affections.

.../...

(2) Caroline, Elisa, et peut être Pauline auraient plutôt eu une lithiase biliaire, cholédocienne chez les deux premières.

J.L. GOTI (27) a fait les mêmes constatations puisque sur 60 cancéreux gastriques il trouve 11 fois un ulcère gastrique ou duodénal chez les proches .

J.J. DUBARRY convaincu de la nature récessive de l'hérédité ulcéreuse trouve dans l'association ulcère-cancer gastrique au sein de certaines familles un argument en faveur d'une transmission identique-récessive- dans le cancer de l'estomac.

En 1957, avec J. NEBOIT-NOMBET (21) il publiait plusieurs pedigrees de cancer familiaux dont celui d'une malade de 64 ans porteuse, comme quatre de ses six frères, d'un cancer de l'estomac. Autre pedigree évocateur : un cancer de l'estomac chez le père, la mère et une fille, tandis que 3 autres enfants (deux filles et un fils) étaient indemnes.

En 1967 (23) sur les 1.481 dossiers de néoplasmes digestifs revus il notait 24 fois un cancer de l'estomac chez au moins deux membres proches d'une même famille.

Bien d'autres auteurs se sont penchés sur le problème des cancers gastriques familiaux :

PAULSEN (cité par WOOLF) a observé une famille dans laquelle le père, la mère, et 6 enfants étaient touchés.

VIGNES (cité par DUBARRY) rapporte un cas semblable où la maladie atteignait le père, la mère et 5 de leurs 7 enfants.

JONES (cité par KOPF) fait état de l'union d'une femme Maorie et d'un Métis :

La première génération comprenait 7 individus dont 3 atteints de cancer gastrique certain ou soupçonné. Sur les

.../...

36 membres de la deuxième génération, seule une femme était touchée mais elle ne descendait pas des 3 malades précédents.

A la 3ème génération il y avait 5 malades sur 96 sujets.

CRUZE (13) en 1961 publie 3 pedigrees intéressants :

- 1er cas : un homme de 54 ans atteint de cancer de l'estomac avec deux soeurs décédées de la même maladie, tout comme leur père.

- 2ème cas : cancer de l'estomac chez un homme de 60 ans et chez son frère ; deux autres frères, la soeur et le père étaient décédés de cancer de l'estomac.

- 3ème cas : cancer de la langue chez un homme dont la mère et deux soeurs étaient mortes de cancer de l'estomac.

WOOLF et ISAACSON (61) : 5 pedigrees de cancers familiaux dans l'Utah (U.S.A.).

MAC CONNELL (43) critique assez sévèrement l'enquête de ces auteurs parce que faite à partir des certificats de décès et des archives de la "Latter day saints genealogical society" de sorte que l'information n'était exploitable que pour les parents d'un quart des malades. Contrairement au cancer de l'oesophage il existe de très nombreux cas familiaux de cancer de l'estomac. Il ne peut s'agir dans tous les cas d'une coïncidence.

3°/ Les études statistiques

Elles confirment la notion de cancer familial.

M. GIRARD (25) a ainsi étudié 239 observations de cancer gastrique.

.../...

67 fois, soit dans 28 % des cas il y avait des antécédents familiaux néoplasiques. Dans 48 cas l'hérédité était directe (père ou mère), soit 20 %.

24 fois hérédité collatérale (frère ou soeur), soit 10 %.

Chez d'autres malades cette hérédité était multiple : 6 fois directe double, 3 fois collatérale multiple, 5 fois directe et collatérale.

Sur ces 67 cas d'antécédents néoplasiques, la tumeur était digestive mais non gastrique dans 11 cas, extra-digestive dans 15 cas, gastrique dans 43 cas (64 %).

Les sexes sont également répartis, ce qui semble éliminer une hérédité liée au sexe.

GOTI (27) sur 214 familles de cancéreux à localisations diverses, trouve dans 4,8 % des cas une tumeur maligne d'un autre organe que l'estomac. Par contre, chez 100 témoins apparamment en bonne santé il n'y a que 1 % des proches parents porteurs de tumeurs extra-gastriques.

Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs cités par MAC CONNELL et ZEITOUN, KOPF et BONFILS :

- VIDEBAEK et MOSBECH (57) ont camparé l'incidence néoplasique chez 3.294 parents de 302 cancéreux gastriques et chez 4.782 parents de 390 témoins.

L'incidence du cancer gastrique est 4 fois plus importante dans le premier groupe que dans le 2ème, tandis que si l'on considère les familles et non les individus, il y a 35 % de familles touchées dans le premier lot contre 13 % dans le deuxième.

.../...

- MACKLIN (44-45) a comparé l'incidence familiale chez 167 cancéreux gastriques avec celle de la population générale de l'Ohio.

Il y a significativement plus de cancers de l'estomac dans la parenté des cancéreux que chez les témoins. Les parents (père et mère) sont deux fois plus souvent atteints, et les collatéraux (frères et soeurs) 3 fois plus.

- HAGY (32) a étudié l'incidence dans la parenté de 106 cancéreux gastriques et de 60 témoins.

Les premiers ont 1094 parents parmi lesquels 66 (6 %) sont morts de cancer dont 13 (1,2 %) gastriques.

Les deuxièmes ont 824 parents dont 46 (5,6 %) décédés de cancer. La tumeur était gastrique dans 4 cas (0,5 %).

La différence entre 1,2 % et 0,5 % n'est pas statistiquement significative, mais l'incidence familiale du cancer gastrique est deus fois plus importante dans les familles de sujets atteints.

- WOOLF (60) a recueilli 300 familles dont au moins un membre était décédé de cancer de l'estomac. La comparaison de l'incidence chez les 991 parents des malades et chez les témoins choisis parmi les parents de sujets du même sexe que les malades et décédés au même âge, la même année donne les résultats suivants :

. 66 décès par cancer de l'estomac chez les parents des malades contre 32 chez les témoins.

- STATE, VARGO et WANGESTEEN (56) ont comparé l'incidence familiale de cancer de l'estomac chez les cancéreux gastriques et chez des sujets atteints d'affection biliaire et de hernie hiatale.

.../...

. les 100 cancéreux gastriques ont 827 consanguins dont 1,9 % sont décédés de cancer de l'estomac.

Par contre le pourcentage n'est que de 0,89 % chez les biliaires et 0,79 % chez les consanguins des malades porteurs de hernie hiatale.

Ce type d'enquête où la fréquence de l'affection est estimée par l'interrogatoire est criticable comme le note MAC CONNELL. Nous y reviendrons plus loin. Néanmoins, plusieurs statistiques montrent que le cancer de l'estomac est plus fréquent chez les consanguins des cancéreux gastriques que chez ceux des témoins. Ces résultats tont troublants même si la différence n'est pas toujours statistiquement significative.

Tout comme l'étude des pedigrees, l'étude statistique est, malgré tout, en faveur de l'intervention d'un facteur génétique.

4°/ Cancer gastrique chez les jumeaux

L'étude des jumeaux monozygotes est particulièrement importante car elle devrait mieux que toute autre enquête mettre en lumière le rôle des facteurs génétiques. Nous disons - devrait - car l'influence de l'environnement n'est pas négligeable tout particulièrement chez des monozygotes soumis aux mêmes facteurs péristasiques de leur naissance à l'âge adulte.

Cependant, comme le remarque J.J. DUBARRY (20) cet environnement n'est pas tout à fait identique quand il s'agit de jumeaux de 70 ans qui ont fait un cancer gastrique tout à fait comparable au même âge (MILITZER) (47) ou à 53 et 54 ans pour les jumeaux de GORER. En 1958, GORER (26) avait réuni 19 paires de jumeaux monozygotes avec concordance 9 fois : 7 fois la tumeur était gastrique pour les deux jumeaux et pour les deux autres paires, un jumeau avait un cancer gastrique, l'autre intestinal ;

.../...

dans les autres cas il y avait discordance, un seul de la paire ayant un cancer gastrique.

Dans l'enquête Danoise de HAUGE et HARVALD (34) il y a 1 cancer gastrique chez 2 des 34 paires monozygotes et chez 4 des 58 paires dizygotes du même sexe.

JARVIK et FALEK (38) (New York) dénombrent 68 cas de cancer sur 1063 paires, mais les localisations gastriques sont rares.

En définitive, le nombre de cas concordantsest trop faible pour constituer un argument péremptoire en faveur du rôle de l'hérédité dans les cancers gastriques.

5°/ Le cancer de l'estomac et les groupes sanguins, caractère sécréteur, groupe LEWIS.

1 - Groupe sanguin des cancéreux gastriques.

AIRD et coll. (1) ont soutenu, en 1935, qu'il était possible d'établir une relation entre les groupes sanguins A B O et le cancer de l'estomac.

Ces auteurs ont, en effet, remarqué qu'on trouvait dans le Nord de la Grande Bretagne le plus fort pourcentage de décès par cancer de l'estomac. Or c'était dans cette même région qu'il y avait le plus haut pourcentage de sujets du groupe sanguin O.

Ils établirent donc le groupe sanguin des cancéreux gastriques de 7 villes d'Angleterre et d'Ecosse et le comparèrent avec celui de témoins. Dans 3.632 cas collectés au lieu de la prédominance attendue du groupe O, il y avait une prédominance de groupe A : 44,8 % parmi les cancéreux contre 39,8 % chez les témoins. Les travaux se sont, ensuite, multipliés : MAC CONNELL en a dénombré plus de 70 publiés dans presque toutes les parties du monde,et depuis,cette liste n'est pas close (J.L. GOTI, Y DELMAS-MARSALET).

.../...

Dans 55 séries le groupe A est significativement plus fréquent dans les cancers de l'estomac, 14 fois il est légèrement plus fréquent, et 2 fois il est diminué.

La fréquente concordance de ces résultats élimine la coïncidence fortuite d'une haute incidence de cancer et de groupe A d'une part, et l'intervention d'un facteur racial d'autre part, puisqu'ils viennent d'ethnies aussi différentes que les latins, les slaves, les anglo-saxons, les japonais, les noirs.

MAC CONNELL estime que le risque de cancer est 20 % fois plus élevé dans le groupe A que dans les autres groupes.

SOCHA (54) (Pologne) l'estime à 50 % plus grand que dans le groupeO, et 34 % que dans lesgroupes B et AB.

Certains ont même voulu déterminer le groupe sanguin suivant la localisation du cancer au niveau de l'antre pylorique et du corps de l'estomac.

Dans les deux séries de BILLINGTON (8) et JENNINGS (39) il y a prédominance du groupe A dans la localisation antrale, mais pas dans le cancer du corps.

Par contre, HADDOCK (31), MOSBECH (49), SWYNNERTON (17) trouvent une prédominance du groupe A au niveau du corps et du groupe O au niveau de l'antre.

Cité par MAC CONNELL, BEASLEY a étudié 336 cancers pyloriques, 232 cancers du corps et 85 cancers du cardia et s'il trouve un excès de groupe A dans 746 cas de cancer gastrique, il ne note pas de variation suivant la localisation du cancer au niveau des différentes parties de l'estomac.

.../...

Enfin, SOCHA (54) a voulu voir une différence clinique suivant le groupe sanguin :

Groupe A :

symptômes cliniques accusés
hypo ou achlorhydrie
tumeur bourgeonnante très différenciée
métastases lymphatiques fréquentes
cancer muco-sécrétant
stroma peu abondant

Groupe O :

symptômes cliniques insidieux
normo ou hyperchlorhydrie
tumeur infiltrante peu différenciée
métastases lymphatiques peu fréquentes
cancer non sécrétant
linite plastique 3 fois plus élevée que dans le groupe A.

Ces faits n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs et O. HARTMANN (33) nie même qu'il y ait une relation quelconque entre les groupes sanguins et le cancer de l'estomac.

2 - Facteur sécréteur et cancer de l'estomac

Dans sa revue générale sur la génétique des affections gastro-intestinales, MAC CONNELL dénombre 6 publications sur le facteur sécréteur et le cancer de l'estomac.

- DESAI (14) au Japon trouve moins de non sécréteurs parmi les cancéreux que chez les témoins (11,33 % contre 21,46 %). Le même auteur donne des chiffres identiques pour une enquête faite en Californie (13,42 % et 23,85 %).

- DOLL et Coll. (16), NEWMAN et coll. (51),

.../...

WALTHER et coll., MAC CONNEL (43) ne trouvent aucune différence significative.

- GOTI (27) donne les résultats suivants :

cancéreux non sécréteurs : 30 %
témoins non sécréteurs : 22,6 %

A la lumière de ces enquêtes, il ne semble donc pas que le facteur sécréteur joue un rôle dans le cancer de l'estomac. Les résultats sont trop discordants.

Certains auteurs ont étudié la répartition des groupes sanguins dans le suc gastrique.

GLASS a trouvé une plus haute proportion de substance A dans le suc gastrique des cancéreux que dans celui des ulcéreux.

CAPUTTO a observé que le suc gastrique des cancéreux avait une plus grande concentration en substances géniques - groupes sanguins que celui des témoins.

3 - Groupe LEWIS

MAC CONNELL (43) n'a pas trouvé un seul cas de LEWIS négatif chez les 250 cancéreux dont il a étudié la salive. La fréquence des LEWIS négatif dans la population de LIVERPOOL étant de 3,5 % on aurait dû trouver 9 cancers de l'estomac LEWIS négatif. GOTI (27), sur 70 cancéreux gastriques, note :

20 % LEWIS a^+
70 % LEWIS b^+
10 % LEWIS $a^- b^-$

chiffres à peu près superposables à ceux de ses témoins.

.../...

LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM

Nous n'envisagerons pas, ici, les cancers du gros intestin secondaires à une polypose multiple dégénérée. En effet, ces formes de cancer ont une transmission héréditaire évidente et appartiennent en réalité au cadre des polyposes dont ils constituent une modalité évolutive quasi obligatoire. Cet aspect des néoplasmes coliques est donc traité dans le chapitre des polyposes.

Nous aurons donc en vue essentiellement les formes sporadiques pour autant que l'on soit sûr qu'elles ne proviennent pas elles-mêmes d'un ou plusieurs petits polypes sans traduction clinique et donc passés inaperçus.

1°/ Le facteur racial

Il est difficile de parler de facteur racial car la maladie s'observe dans tous les pays.

Elle est cependant fréquente dans les Iles Britanniques, en Amérique du Nord, en Australie et au Danemark, un peu plus rare en Pologne, Finlande, Islande, Japon, tous pays qui ont une haute incidence de cancer de l'estomac.

2°/ L'étude des pedigrees

MAC CONNELL cite HEINZELMANN qui décrit une famille Finnoise comportant 10 cas de cancer colique sur 3 générations et KLUGE qui a rapporté dans une famille norvégienne 7 cancers certains, et 2 possibles sur 4 générations.

.../...

Dans aucune de ces deux familles il n'y aurait eu de polypose ou d'autre lésion précancéreuse.

J.J. DUBARRY (21) a également observé des cancers coliques familiaux :

- un homme de 45 ans porteur d'un cancer colique sigmoïdien tandis que sa mère avait une localisation transverse.

- cancer du colon chez un frère et une soeur. Celle-ci a un fils atteint de la même maladie.

- cancer du colon chez une mère et son fils

- cancer du rectum chez un homme décédé à 59 ans dont la mère est morte au même âge de la même localisation néoplasique.

Sur 1.481 dossiers de cancers digestifs compulsés, J. J. DUBARRY (23) a dénombré 16 fois un cancer du colon chez au moins deux membres de la famille, et 6 fois un cancer du rectum.

3°/ L'étude statistique

Trois auteurs ont particulièrement étudié les cancers familiaux du colon et du rectum :

- MACKLIN (44-45). Le travail a porté sur 145 cancéreux coliques et l'incidence de tumeurs coliques dans leur famille a été comparée avec celle de la population générale de l'état d'Ohio.

.../...

167 cancéreux de l'estomac ont servi de témoins supplémentaires.

Les 145 cancéreux coliques ont 1.369 parents (grands parents, père, mère, oncle, tante, frères, soeurs) dont 78 présentent un cancer du colon au lieu des 27,2 attendus.

Par contre, ces consanguins n'ont pas plus souvent de cancer de l'estomac que la population générale : 45 au lieu de 46,2 attendus.

- WOOLF (59). Sur 763 parents de cancéreux coliques il trouve 26 décès par cancer de l'intestin, contre 8 seulement sur 763 témoins.

La différence est statistiquement significative : $P < 0,1$.

Il n'y avait par contre, pas plus de cancers d'autre localisation que chez les témoins.

- MOERTEL, BARGEN et DOCKERTY (48). Leur étude a porté sur 1.000 malades de la Mayo Clinic et sur 3.000 de leurs parents. Cette population est classée en 3 groupes :

- 1 : 195 malades atteints de localisations néoplasiques multiples du colon ou du rectum

- 2 : 414 porteurs d'une localisation unique, colique ou rectale

- 3 : 414 malades indemnes de toute tumeur maligne du même sexe et du même âge que les néoplasiques.

La proportion respective de cancers coliques parmi les familles de ces 3 groupes est la suivante :

.../...

- Groupe 1 : 24 %
- Groupe 2 : 13 %
- Groupe 3 : 9 %

Ces résultats pour penser que le cancer du gros intestin peut avoir une tendance familiale et qu'une forte incidence familiale se voit surtout dans les cas de cancers coliques pluri-focaux, mais ces derniers sont peut être la conséquence d'une polypose colique disséminée passé inaperçue.

4°/ Les cancers coliques et rectaux chez les jumeaux.

Très peu de publications font état de cancers coliques chez des jumeaux.

- HAUGE et HARVALD (34) rapportent 4 cas de concordance chez des monozygotes ; 2 chez les dizygotes de même sexe et 3 chez les dizygotes de sexe différent.

- JARVIK et FALEK (38) citent un cancer du sigmoïde chez deux jumeaux dizygotes.

- SERAFINO et Coll. (53) (Dakar) ont également publié un cas de cancer du colon droit apparu simultanément et d'évolution comparable chez deux soeurs jumelles.

5°/ Cancer du colon et groupe sanguin

Sur 2.599 cas de cancer du colon et du rectum recueillis dans 4 villes anglaises, AIRD et Coll. (2) ne trouvent pas de différence significative avec le groupe sanguin d'un lot de témoins.

.../...

III - ESSAI D'INTERPRETATION

1°/ Les cancers digestifs peuvent-ils être d'origine génétique ?

- Etude critique des pedigrees

Les observations familiales de cancer ont le mérite d'attirer l'attention sur le rôle possible d'un facteur héréditaire ou plutôt génétique dans leur transmission et leur survenue.

Elles sont cependant dénuées de toute rigueur scientifique car, dans une affection aussi fréquente, il n'est pas étonnant de trouver plusieurs cas au sein d'une même famille.

Comme le remarquent KOPF, ZEITOUN et BONFILS (41) le calcul des probabilités ne fait pas intervenir de notion familiale. En effet, la probabilité que plusieurs individus soient porteurs d'une même localisation néoplasique est la même qu'ils soient ou non consanguins quand le calcul est fait à partir des données habituelles des statistiques sur la morbidité des cancers digestifs.

Il n'en reste pas moins que ces pedigrees constituent des faits troublants. Cependant, en ce qui concerne les cancers coliques, persiste l'arrière pensée qu'il a pu s'agir d'une polypose mineure, donc latente.

- Etude critique des arguments statistiques

Ils devraient constituer l'élément d'interprétation le plus juste. Malheureusement, si le calcul statistique a la rigueur des mathématiques, les données sur lesquelles il est basé sont éminemment variables.

.../...

GRAHAM et LILIENFELD (29) d'une part, MAC CONNELL (43) d'autre part, se sont attachés à souligner les insuffisances des enquêtes.

Le statisticien n'observe, bien souvent, qu'un ou deux cas dans une famille qui peut en comporter bien d'autres. Le diagnostic n'est parfois affirmé que par l'interrogatoire des parents qui donnent des renseignements sur d'autres consanguins et ainsi de proches en proches, l'histoire familiale peut être reconstituée.

Il est inutile d'insister sur les imperfections que comporte cette méthode, les malades signalant plus volontiers les sujets qui présentent la même symptomatologie qu'eux, et ceci au détriment d'autres affections.

Ce reproche peut être fait à STATE, VARGO et WANGENSTEEN (56).

Ailleurs, le diagnostic est porté sur la foi des certificats de décès datant parfois de plusieurs dizaines d'années, à une époque où la science médicale ne bénéficiait pas des perfectionnements actuels. C'est le cas de l'enquête de MACKLIN (44-45).

Dans toutes les statistiques un certain nombre de malades sont éliminés pour des raisons diverses, différentes suivant les auteurs, ce qui modifie les pourcentages et peut, même, inverser les résultats.

C'est le fait de VIDEBAEK et MOSBECH (57) et de WOOLF (59 - 60 - 61).

Le choix des témoins lui même est criticable : HAGY (32) les a pris chez des sujets porteurs d'autres maladies.

En dépit de toutes ces imperfections, de toutes ces variations, les résultats sont concordants, ils n'en ont que plus de valeur : les parents des cancéreux,

.../...

en particulier gastriques, sont plus souvent atteints de néoplasmes digestifs que les consanguins des témoins.

- Etude critique des cancers chez les jumeaux

L'étude des jumeaux apporte au premier abord les éléments les plus convaincants en faveur du rôle d'un facteur génétique.

Les travaux sont cependant trop peu nombreux et les séries trop restreintes pour pouvoir porter des conclusions définitives.

De plus, la proportion respective des cas de concordance et de discordance est fausse, surtout chez les monozygotes. Ceci est dû au fait que ce sont les cas "spectaculaires" qui sont surtout publiés, c'est-à-dire la concordance chez les monozygotes.

Malgré ces réserves, les enquêteurs aboutissent aux mêmes conclusions : les cas de concordance sont plus fréquents pour les tumeurs malignes en général chez les monozygotes que chez les dizygotes. De plus, la localisation néoplasique est plus souvent identique chez les univitellins que chez les bivitellins.

- Etude critique de la répartition des groupes sanguins dans les cancers digestifs

Il n'y a aucun rapport entre les différents groupes sanguins et les cancers de l'oesophage et du gros intestin.

En ce qui concerne les cancers gastriques, les résultats sont plus difficiles à interpréter.

Il n'y a aucune prédominance de tel ou tel groupe suivant la localisation du cancer au niveau des différentes

.../...

parties de l'estomac. La tumeur n'a pas d'allure clinique particulière suivant le groupe du malade. Par contre, il est indéniable que le groupe A est plus fréquent chez les cancéreux gastriques, quelle que soit la portion de l'estomac atteint.

Ceci évoque l'intervention d'un facteur génétique. Mais le mécanisme d'action des groupes sanguins vis à vis du cancer reste à expliquer.

La théorie de AIRD (3) faisant des groupes sanguins des substances protectrices de la muqueuse gastrique, la protection de A étant moins efficace que celle de B et H n'est pas admise par MAC CONNELL pour des raisons qui sont expliquées ailleurs (voir le chapitre ulcère et groupe sanguin).

F. AVERY-JONES (6) au Congrès Mondial de Gastro-Entérologie (Tokyo 1966) a proposé une autre explication : l'effet des groupes sanguins serait lié à leur association avec un système enzymatique et ne dépendrait pas d'une simple production de mucopolysaccharides.

Cet auteur s'appuie sur l'isolement récent d'un isoenzyme venant de la muqueuse, mais inconstamment détecté dans le sérum. Ceux qui n'ont pas cet enzyme appartiennent au groupe A non sécréteur, c'est-à-dire à ceux qui sont génétiquement les plus exposés au cancer. Des études ultérieures ont montré que contrairement aux sujets normaux cet enzyme est rarement retrouvé dans le sérum des sujets atteints de cancer de l'estomac.

Cependant, le problème est compliqué par le fait qu'un jeûne prolongé diminue ou supprime la production de l'isoenzyme chez ceux qui sont capables,dans des conditions normales, de le produire.

.../...

Il est donc difficile de dire si son absence dans le cancer de l'estomac est due à l'anorexie ou à un facteur constitutionnel.

La théorie d'AVERY-JONES est séduisante, et il serait particulièrement intéressant de chercher cet iso-enzyme dans les gastrites dites atrophiques, mais surtout achlorhydriques. En effet, SIEVERS cité par KOPF pense qu'il existe une relation entre cette affection et le groupe sanguin A. D'autre part, il existerait une achlorhydrie dans 80 % des cancers gastriques (A. LAMBLING et J.J. BERNIER)

Enfin HITCHCOCK d'une part, SIEVERS d'autre part, estiment que l'incidence du cancer de l'estomac est de 3,2 à 5,2 fois plus grande chez les achlorhydriques que dans la population générale.

L'absence d'iso-ensyme chez les achlorhydriques qui ont beaucoup moins de raison d'être anorexique que les cancéreux prouverait la spécificité de ce test et confirmerait que les gastrites achlorhydriques sont des lésions précancéreuses.

Nous ne pensons pas ici à l'anémie de BIERMER précancérose authentique et qui joue vis à vis du cancer de l'estomac un peu le même rôle que les polyposes vis à vis du cancer recto-colique.

L'analogie de ces deux affections s'est encore accrue depuis qu'on reconnait à l'anémie de Biermer une origine génétique certaine.

- Etude critique du facteur racial

Nous avons vu qu'il existait des pays ou l'incidence du cancer de l'estomac est particulièrement haute ; il en est de même pour le cancer de l'oesophage.

.../...

Ce fait évoque indéniablement l'intervention d'un facteur racial mais les statistiques de DUNN (3) chez les Japonais montrent l'importance des facteurs péristasiques. Comment expliquer autrement la diminution de fréquence du cancer de l'estomac chez les Japonais nés au Japon, mais vivant en Californie ?

Il n'est pas dans notre propos d'entreprendre une enquête détaillée de ces facteurs péristasiques. Nous nous devons, cependant, de résumer ce qui paraît actuellement acquis dans ce domaine.

2°/ Les facteurs péristasiques

Nous envisagerons uniquement les facteurs péristasiques qui paraissent influencer la carcinogénèse gastrique. Dans cette étude génétique il est, en effet, moins important de considérer la nature de ces facteurs que d'apprécier leur influence, et l'on peut admettre que ce qui est valable pour le cancer de l'estomac l'est également pour celui de l'oesophage ou du gros intestin.

Pour cela Ch. WOOLF (58) a comparé l'incidence du cancer de l'estomac chez les épouses des cancéreux gastriques et chez celles d'un certain nombre de témoins. Ceci permet, en effet, d'éliminer toute composante génétique (ce qui n'est pas possible si l'on s'adresse à des consanguins soumis au même environnement). L'enquête faite dans l'Utah à partir des certificats de décès pour une période allant de 1935 à 1956 a donné les résultats suivants :

cancer de l'estomac chez les épouses de cancéreux : 24

cancer de l'estomac chez les épouses des témoins : 22

.../...

Les chiffres sont également identiques pour les autres localisations de cancers digestifs : 41 contre 42 chez les témoins.

L'environnement ne parait donc pas jouer de rôle primordial. Cependant WOOLF reconnaît que cette statistique ne tient pas compte d'un fait : les conjoints n'ont le même environnement que depuis leur mariage.

Etant donné que nous ignorons la nature exacte de ces facteurs extérieurs précancéreux, il n'est pas impossible de penser qu'ils agissent pendant le premier tiers de l'existence.

Les facteurs qui paraissent actuellement les plus importants sont alimentaires.

Pour A. RAVINA (52) le cancer est plus fréquent dans les régions où l'alimentation est riche en hydrates de carbone et pauvre en fruits frais et légumes.

Il serait, au contraire, plus rare dans les populations qui boivent beaucoup de lait.

SOTGIU et PISI (55) en Italie remarquent que comme dans d'autres pays il existe chez les individus à haute incidence de cancer de l'estomac une alimentation surtout farineuse.

C'est en Islande qu'a été faite une des études les plus précises sur le rôle des facteurs alimentaires dans l'étiologie du cancer de l'estomac. Dans ce pays, le nombre de cancers chez les hommes était entre 1955 et 1959, de 75 pour 100.000, alors qu'entre 1960 et 1964 il n'était plus que de 60.

Cette diminution peut être due aux modifications des habitudes alimentaires qui comportaient traditionnellement une grande quantité de moutons et poissons fumés qui, pour

.../...

DUNCAN (Islande) étaient nocifs par le Benzopirène présent dans la fumée. Actuellement la viande ou le poisson sont congelés ou mis en conserve, et la consommation de légumes est plus importante qu'autrefois. Ces facteurs alimentaires cependant n'expliquent pas tout car s'il a diminué chez les Islandais de sexe masculin, le taux de cancer-gastrique est resté identique chez les femmes. Bien plus, le taux de cancer du colon s'est accru pendant la même période, passant de 8 à 12 pour 100.000 chez les hommes et de 12 à 17 chez les femmes.

Il faut d'ailleurs noter que la fréquence du cancer de l'estomac est en diminution dans les pays Occidentaux, vraisemblablement par amélioration des habitudes diététiques dans les couches sociales les plus défavorisées où le cancer de l'estomac est précisément le plus fréquent. Cette regression "spontanée" est moins sensible en France que dans d'autres pays.

De même, c'est à une modification de leur alimentation que l'on peut attribuer la diminution du cancer de l'estomac chez les Japonais vivant en Californie. Et pourtant, ce facteur alimentaire n'est pas seul à intervenir puisque d'après RAVINA, certains groupes de populations asiatiques ayant une alimentation comparable à celle des Japonais, ont beaucoup moins de cancers gastriques que ceux-ci.

C.R. MADDOCK a également récemment étudié les rapports de l'environnement et des facteurs héréditaires dans le cancer de l'estomac (46). Les facteurs péristasiques lui paraissent jouer un rôle plus important que les facteurs génétiques.

3°/ <u>En définitive, on s'oriente ici encore vers une hérédité de prédisposition.</u>

C'est l'opinion de J.J. DUBARRY pour qui l'existence de cancers doubles témoigne d'un terrain particulier.

.../...

De nombreux auteurs (19 - 18 - 15) ont étudié le problème de ces cancers multiples, mais nous nous réfèrerons surtout au rapport de J.J. DUBARRY aux IVèmes Journées Franco-Espagnoles de Gastro-Entérologie (Bilbao 1967).

Sur 1481 cancers digestifs J.J. DUBARRY (23) a colligé 45 observations de cancers doubles ou multiples digestifs, soit 3 %, proportion inférieure à celles de la plupart des auteurs cités par CHAVY et PIET (11) et qui avoisine 5 %.

Ces 45 cas ont la répartition suivante :

Siège d'une des tumeurs	estomac	ORL	parotide	Rein	Colon	Sein	Vessie	prostate	Utérus
OESOPHAGE 16 cas		15		1					
ESTOMAC 6 cas		4	1			1			
VOIES BILIAIRES 1 cas					1				
PANCREAS 2 cas		2							
RECTUM 15 cas	3	3		1	2	2	1	1	1
COLON 2 cas	1					1			

On remarque que c'est le cancer de l'oesophage qui s'accompagne le plus souvent d'un autre cancer. Il faut noter cependant que sur 1.481 cancers réunis par J.J. DUBARRY, 210 provenaient du Centre Anti-Cancéreux Fondation BERGONIE et comportaient une majorité de cancers de l'oesophage. En effet, les cas personnels de cancer de l'oesophage observés par J.J. DUBARRY étaient trop peu nombreux pour être utilisés dans ce groupe de cancers digestifs. Dans la région bordelaise l'oesophage est traditionnellement considéré par beaucoup de médecins comme du domaine de l'otorhino. Cette forte proportion de localisations cancéreuses oesophagiennes fausse donc quelque peu les résultats, car elle ne correspond pas à la proportion réellement observée.

En tout cas, en ce qui concerne l'oesophage, le deuxième cancer se trouve 15 fois sur 16 dans la sphère ORL.

Parmi ces cancers, il y a une prédominance masculine nette : 35 hommes pour 10 femmes ; 29 cancers doubles successifs chez 22 hommes et 7 femmes et 16 cancers doubles simultanés. La première localisation n'apparaît jamais avant 40 ans, et la seconde entre 60 et 70 ans.

Les cancers doubles simultanés sont particulièrement intéressants car ils peuvent traduire la défaillance de l'organisme vis à vis de la carcinogénèse à une période donnée. Sur ces 16 cancers doubles simultanés il n'y a qu'une seule association ectoderme-endoderme, dans les autres cas les deux tumeurs touchent des tissus de même origine embryogénique.

Pour J.J. DUBARRY, cette coïncidence renforce l'hypothèse d'une prédisposition tissulaire.

La notion d'hérédité de prédisposition a incité la plupart des auteurs à rechercher des modifications du caryotype analogues à celles que l'on trouve, par exemple, dans la

.../...

leucémie myéloïde. Cette étude a été, jusqu'ici, particulièrement décevante.

A. BROUSTET a effectué le caryotype de deux familles à haute incidence néoplasique sur la demande de J.J. DUBARRY

- 1ère observation : cancers simultanés chez 3 frères : oropharynx, oesophage, estomac

- 2ème observation : père : cancer du rectum. Mère : cancer du corps utérin. Deux fils : l'un ayant un cancer de l'épiglotte, l'autre un cancer du rectum.

Dans les deux pedigrees, sur 10 mitoses, le caryotype s'est révélé de type 22 A + XY.

Dans un travail publié en 1965, D.T. HUGUES (37) (Londres) résume l'ensemble des résultats auxquels sont arrivés les auteurs. La théorie de BOVERI selon laquelle les anomalies chromosomiques seraient la cause du cancer se heurte à deux difficultés :

- l'existence d'aneuploïdie (1) dans certaines conditions pathologiques et dans les lignées de cellules non cancéreuses.

- l'existence de tumeurs malignes primitives ou secondaires avec un caryotype diploïde normal.

.../...

(1) L'aneuploïdie est une anomalie du nombre des chromosomes allant de la perte d'un ou de plusieurs chromosomes à l'acquisition d'un très grand nombre de surnuméraires.

Par ailleurs, R. BERGER pense qu'il est actuellement impossible de trancher entre la conception d'anomalies chromosomiques secondaires, épiphénomènes d'un néoplasme et celle d'anomalies chromosomiques cause du néoplasme.

Le même auteur citant LUBS et KOTLER rapporte qu'une relation a pu être établie entre l'équipement chromosomique de certains cancers du colon et le pronostic.

Quoiqu'il en soit, si l'étude des chromosomes n'a jusqu'à maintenant débouché sur aucune donnée précise, il n'est pas interdit d'espérer que la poursuite de ces travaux permette de mieux analyser le rôle des anomalies chromosomiques dans la pathologie tumorale.

CONCLUSION

La notion d'hérédité de prédisposition est la seule qui soit à peu près certaine en matière de cancer digestif. On ne peut dire s'il s'agit dans tous les cas d'une hérédité récessive comme J.J. DUBARRY le suggère d'après l'étude de certains pedigrees. Le nombre de gènes en cause n'est pas connu, mais un gène unique ne saurait être seul responsable. Il y a beaucoup plus vraisemblablement une hérédité polygénique complexe.

Nous emprunterons notre conclusion à J.J. DUBARRY : "Il semble bien que dans un environnement donné la probabilité d'éclosion néoplasique puisse être facilitée par une fragilité tissulaire génétique, par un facteur génétique de prédisposition. Ce facteur de prédisposition nous paraît certain, mais on ne peut dire s'il est obligatoire dans l'état actuel des recherches sur le cancer".

ETUDE GENETIQUE DES POLYPOSES DIGESTIVES

La polypose est définie par la présence d'adénomes muqueux vrais qui doivent être distingués d'une part des pseudo-polypes inflammatoires tels qu'ils peuvent survenir dans la recto-colite ulcéro-hémorragique, la maladie de Crohn colique, la bilharziose intestinale, et d'autre part des pseudo-polypes lymphomateux. Tous les intermédiaires peuvent se voir entre la polypose recto-colique généralisée familiale et le polype solitaire du rectum en passant par les formes associées à des tumeurs mésenchymateuses et ecto-dermiques (syndrome de Gardner) ou à une lentiginose habituellement péri-orificielle (syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine) où la polypose peut intéresser tout le tube digestif. En fait, les deux caractères essentiels de ces différentes formes est leur transmission héréditaire et leur potentialité maligne, potentialité plus ou moins importante suivant la forme considérée.

Nous envisagerons, successivement, les différents aspects anatomo-cliniques des polyposes digestives en donnant pour chacun d'eux les principaux éléments cliniques, le pronostic et les faits génétiques qui semblent actuellement indiscutables.

I - LA POLYPOSE RECTO-COLIQUE GENERALISEE

1°/ Historique

L'existence de la polypose recto-colique est connue depuis le XVIIIème siècle, époque à laquelle MENZEL décrivait, semble-t-il, le premier cas.

WAGNER en 1832, puis CORVISART en 1847, rapportaient deux observations identiques.

CRIPPS en 1882 note, pour la première fois, le caractère familial de la maladie et BARDENHEUER (1891) ses rapports avec le cancer. Les publications se sont ensuite multipliées et en 1958, on en relevait près de 4000 dans la littérature mondiale.

.../...

Certains auteurs ont plus particulièrement contribué à la connaissance de cette affection : DUKES et LOCKARD-MUMMERY en Angleterre, MAYO et SWINTON aux Etats-Unis, R. BENSAUDE, E. DELANNOY et J.J. DUBARRY en France. C'est ce dernier qui, dans la thèse de son élève BERTHON (2), et grâce à la collaboration de J. DUHAMEL a effectué en France l'étude mathématique de la génétique de la polypose recto-colique.

Nous avons largement puisé dans ce travail repris ensuite dans le Journal de Génétique Humaine (16).

2°/ Anatomie pathologique

Les polypes sont implantés sur la muqueuse du gros intestin du coecum au rectum. Dans les formes les plus typiques, pour reprendre l'expression de J.J. DUBARRY (13), la muqueuse est transformée en un tapis de haute laine. Le processus peut cependant être moins intense et des segments de muqueuse saine peuvent interrompre la monotonie de l'aspect pathologique. Parfois, la muqueuse coecale et rectale sont relativement épargnées. Fait capital et constant : il n'y a jamais de polype iléal.

L'aspect des polypes est lui-même variable, ici sessiles, là pédiculés, au point que ceux dont le pédicule est assez long peuvent se prolaber à l'anus. Ailleurs, ils ont un aspect villeux.

Ils sont souples à la palpation, sauf en cas de dégénérescence néoplasique.

Leur couleur va du rose clair à la teinte framboise.

Au point de vue microscopique, POTET, SOULLARD et LAMBLING, cités par J. BERTRAND (3), en se basant sur les caractères de dédifférenciation des tubes glandulaires distinguent :

.../...

- les polyadénomes bénins sans dédifférenciation où les tubes glandulaires sont identiques à ceux de la muqueuse normale

- les polyadénomes bénins avec dédifférenciation : les tubes sont plus basophiles et il y a perte du pouvoir muco-sécréteur. Il existe des figures de mitose mais symétriques

- les polyadénomes villeux, formes très dédifférenciées

- les carcinomes :

- au stade I, il n'y a pas d'envahissement de la musculaire muqueuse

- au stade II, l'axe du polype et le pédicule sont envahis

- le cancer in situ

3°/ Etude clinique

Il existe deux symptomes dominants : la diarrhée et les hémorragies.

- La diarrhée :

Elle s'installe insidieusement. Elle est fécaloïde, assez fluide, rapidement mélangée à des glaires et à des filets de sang.

- Les rectorragies :

Elles sont plus ou moins abondantes, d'évolution capricieuse, ici importantes au début de la maladie, là s'aggravant avec la diarrhée. Elles peuvent accompagner l'élimination dans les selles d'un polype dont le pédicule s'est sphacélé.

.../...

Même lorsqu'elles sont peu importantes, elles peuvent entraîner par leur répétition et leur longue évolution un état d'anémie à traduction clinique et biologique.

Moins important est le syndrome recto-sigmoïdien avec épreintes, ténesme, faux besoin.

Enfin, deux manifestations plus insolites ont été signalées :

- un hippocratisme digital déjà noté par R. BENSAUDE, P. HILLEMAND et P. AUGIER en 1932 et dont J.J. DUBARRY a publié 3 observations (7). Les rapports unissant recto-colite et polypose sont encore mal connus. Selon J.J. DUBARRY, 3 possibilités doivent être discutées (7 - 8).

a) la colite microbienne qui finit par compliquer toute polypose n'est pas responsable puisque l'hippocratisme est très rare dans la recto-colite alors même que l'infection y est beaucoup plus importante.

b) la théorie génétique ne peut être retenue car l'hippocratisme régresse après recto-colectomie. Il est donc bien secondaire à la polypose.

c) et, actuellement, il est considéré comme une manifestation para-néoplasique.

- un infantilisme. En 1964, J.J. DUBARRY et coll. en publiaient 1 cas (12-23) et retrouvaient 12 observations dans la littérature mondiale. Ici encore une manifestation para-néoplasique d'origine endocrinienne est évoquée. L'observation de J.J. DUBARRY semble infirmer cette hypothèse car les troubles endocriniens ne sont apparus qu'après la cure de la polypose par recto-colectomie alors que les manifestations para-néoplasiques disparaissent avec la cure du cancer. Une autre théorie est actuellement avancée, c'est

.../...

l'association d'une polypose, sûrement génétique, et d'une endocrinopathie, peut être d'origine génétique (12-15).

4°/ Pronostic des polyposes recto-coliques disséminées familiales

Nous avons vu qu'avec le caractère héréditaire, la dégénérescence néoplasique constituait le fait saillant de cette affection.

Les polypes qui dégénèrent le plus facilement sont ceux qui sont dédifférenciés et d'autant plus que leur volume est plus important.

Le siège de prédilection est le côlon gauche, sigmoïde et rectum surtout. En fait, n'importe quelle partie du côlon peut être le siège d'une dégénérescence néoplasique.

Le pourcentage de dégénérescence de la polypose recto-colique familiale varie suivant les auteurs mais semble atteindre presque 100 %. J.J. DUBARRY et G . BERTHON (2) trouvent 450 polyposes dégénérées sur 975, ce qui correspond à une moyenne de 50 %. Ce pourcentage est sans doute inférieur à la réalité car parmi les 50 % non dégénérés, il faut tenir compte de ceux qui sont décédés pour une autre cause, les dégénérescences non diagnostiquées et les sujets trop jeunes pour avoir déjà développé un cancer, encore que l'âge de ces cancers soit souvent bas.

Ceci explique peut être les divergences dans les pourcentages observés : GOLDBRAGER 10,4 %, HULLSIEDK 36 %, SOPER 43 %, DUKE 70 % (176 cancers sur 271 polyposes).

C'est en effet en moyenne à 35 ans que se manifeste la dégénérescence et l'âge moyen de décès est de 41 ans. Comme l'âge moyen des cancers du côlon et du rectum est de 63

.../...

ans en France (67 ans en Angleterre), c'est donc pratiquement 20 ans plus tôt qu'apparaît la dégénérescence cancéreuse de la polypose recto-colique.

Pour la majorité des auteurs, la dégénérescence des polypes est un fait indiscutable. J.J. DUBARRY pense que "comme le polype histologiquement le plus bénin comporte un certain potentiel de cancérisation, n'aurait-il qu'une chance sur mille de dégénérer, le porteur de dizaines de milliers de polypes voit s'accroître dans les mêmes proportions les chances de cancérisation et presque fatalement un ou peut être deux ou trois polypes peuvent dégénérer". Il admet cependant que la probabilité de cancérisation spontanée, génique, de chacun d'eux est extrêmement faible et que des facteurs péristasiques interviennent peut être dans la dégénérescence.

Pour DUKES "il n'y a pas d'hérédité néoplasique dans la polypose, mais simplement une prolifération bénigne exhubérante de l'épithélium muqueux du côlon et du rectum conduisant à l'hyperplasie, et plus tard à l'adénome. Si un polype solitaire peut être précancéreux, que dire lorsqu'il y en a une multitude !" (17).

Par contre, EVANS émet un avis tout à fait contraire car pour lui,"l'association polypose-cancer n'implique pas que l'évolution se fasse dans le sens polype-cancer. Il existe plus vraisemblablement une prédisposition génétique à la fois pour le cancer et la polypose" (18).

Cette théorie nous paraît tout à fait discutable, car pourquoi alors le cancer apparaît-il toujours du niveau d'un polype alors qu'il existe des zones coliques dépourvues de processus adénomateux ?

.../...

5°/ Incidence

Elle est assez difficile à apprécier. Certains auteurs donnent un chiffre de 5 % (WOLF, RIDER), ROGERS 10 à 15 %, J.J. DUBARRY en 1959 n'en avait trouvé que 12 sur plusieurs milliers de recto-sigmoïdoscopies et LAMBLING en 1967, 20 en 25 ans.

En 1956, les statistiques du St Marks Hospital de Londres donnaient 215 cas de polypose.

- Incidence familiale

DUKE en 1958 (17) a retrouvé dans la littérature 57 cas familiaux comprenant 700 individus dont 251 sont effectivement porteurs d'une polypose (35,9 %). En fait, si l'on élimine les sujets décédés avant l'âge de 10 ans, il n'en reste que 574 dont 252 sont atteints, soit 43,7 %.

- Incidence chez les jumeaux

DUKES rapporte l'observation de jumeaux qui eurent tous deux une polypose découverte à 30 ans et décédèrent à 41 ans.

GARDNER et WOLF citent le cas de jumelles chez lesquelles le diagnostic fut porté pour l'une à 38 ans et l'autre à 40 ans.

Trois autres paires citées par G. BERTHON (2) étaient formées de sujets de sexe différent.

6°/ Mode de transmission génétique de la maladie

GOLDGRABER et KIRSHNER affirment que la transmission se fait sur un mode récessif. La plupart des auteurs cependant admettent actuellement la dominance.

.../...

GARDNER en particulier rapporte un pedigree très évocateur de dominance avec pénétrance complète.

LOCKART-MUMMERY considère que la polypose est due à une croissance plus rapide de la muqueuse normale. Cette déviation serait due à une mutation de gènes.

J. DUHAMEL, J.J. DUBARRY et G. BERTHON (16) ont enfin démontré, à l'aide du calcul mathématique et statistique la réalité de la transmission sur un mode dominant.

Leur travail a été mené sur un total de 49 observations dont le pedigree minutieux était utilisable :

- 10 personnelles de J.J. DUBARRY
- 22 de DUKES
- 17 recueillies dans la littérature mondiale.

Toutes ces observations ont été rigoureusement sélectionnées. Elles ne comprennent, en particulier, que des fratries complètes (ensemble de frères et soeurs dont les parents sont communs et qui ne peuvent plus se reproduire étant donné leur âge ou pour toute autre raison) et que des polyposes recto-coliques généralisées éliminant en particulier la polypose segmentaire et le syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine.

Les 49 cas familiaux ainsi définis comprennent 825 membres et les théories de dominance et de récessivité ont été successivement étudiées.

a) Dominance

Rappelons les 3 principaux critères :

- dans une fratrie un sujet sur deux est atteint

.../...

- l'un des deux ascendants directs du malade (père ou mère) est toujours atteint.

- les individus sains ont une descendance indemne.

Le premier critère concorde avec les résultats puisque sur 825 sujets, il y avait 47,13 % de personnes indemnes et 52,87 % de sujets atteints.

La deuxième condition est déjà moins exactement remplie car 53 fratries sur 69 ont au moins un parent malade, soit 81 %. En fait, le désaccord est moins important qu'il n'y parait de prime abord si l'on fait intervenir la notion de pénétrance. Or, cette pénétrance est inférieure à 1 et les auteurs ont calculé qu'elle était de 0,81. La méthode de LEJEUNE permet même de la fixer entre 0,85 et 0,93.

L'étude de la descendance des sujets mariés plusieurs fois est un argument de plus en faveur de la dominance. En effet, si un sujet porteur d'une tare dominante se marie plusieurs fois, on doit avoir des tarés dans toutes les descendances. Les deux exemples suivants puisés dans le travail de BERTHON témoignent qu'il en est ainsi.

1. WOOLF rapporte une observation impressionnante. Un Mormon, donc polygame, établi aux U.S.A. en 1852, eut 4 femmes dont 2 étaient soeurs. Il eut, avec ses 4 conjointes, 24 enfants et mourut à l'âge de 75 ans d'un cancer avec métastases ; mais il n'y eut ni intervention, ni autopsie.

Parmi ses enfants :

- 2 décédèrent de cancer du rectum
- 1 de cancer du côlon
- 1 de cancer de l'intestin
- 1 de cancer du pylore
- 1 de cancer de l'estomac
- 1 de carcinomatose.

.../...

Dans la 3ème génération, sur 122 individus, 96 sont vivants dont 25 porteurs de polypes.

2. De même, TAHLMANN rapporte un cas probant : une femme indemne de polypose recto-colique généralisée, se marie une première fois avec un homme également indemne dont elle a deux enfants sains, et une deuxième fois avec un homme porteur de polypes dont elle a 4 enfants tous tarés. Ceci est théoriquement impossible en récessivité puisque l'union d'un géniteur sain et d'un géniteur malade donne toujours une descendance indemne.

b) Récessivité

4 conditions doivent être remplies pour pouvoir parler de récessivité :

- les parents des malades sont presque toujours normaux ;

- les sujets ont quelquefois des frères ou soeurs atteints de la même maladie si la fratrie est assez longue ;

- la descendance des malades est presque toujours d'apparence saine ;

- quand un malade se marie avec un partenaire atteint de la même maladie, il n'a que des descendants malades ;

Ces conditions sont loin d'être remplies et en particulier la formule de BAYSES permet de calculer que 40 % des fratries devraient avoir au moins un parent taré, or le pourcentage observé par J.J. DUBARRY et coll. est de 81 % des fratries, soit 56 couples sur 69.

.../...

Au point de vue statistique du reste, le test X^2 de PEARSON montre que l'hypothèse de la dominance s'accorde le mieux avec la réalité. Il s'agit donc d'une tare unigénique dominante à pénétrance élevée vraisemblablement supérieure à 0,85 et autosomique car il n'y a pas de différence significative entre les pourcentages d'hommes et de femmes atteints.

Mais comment expliquer alors les cas de polypose recto-colique sporadique ou ayant sauté une génération ?

11 fois sur 42 cas pour DUKE
9 fois sur 24 pour REED
24 fois sur 81 pour VEALE

Certains auteurs ont pu considérer le premier cas de polypose apparu dans une famille comme acquis. En réalité, on peut considérer que ce premier cas est dû à une mutation et qu'il est héréditaire. Nous n'en voulons pour preuve que ce pedigree de GARDNER et WOLF rapporté par BERTHON dans sa thèse :

- une femme est porteuse d'une polypose dégénérée alors que ses parents vécurent très âgés sans aucun symptôme digestif et que, dans sa descendance, on trouve 100 % de tarés.

REED et NEEL (31) estiment que le taux de mutation pour chaque génération est de $1,3 \times 10^{-5}$ et VEALE (39) de $3,8 \times 10^{-5}$.

On peut cependant formuler une réserve contre ceci : les cancers et les polyposes sont le plus souvent comptés ensemble par les différents auteurs. C'est en particulier le cas des observations de MAC-KENEY et de LOCKHART-MUMMERY cités par J.J. DUBARRY (9). Or, il est probable que dans certaines observations, il n'y avait qu'une forme mineure de polypose disséminée et que le cancer était une forme évolutive d'un des rares polypes, peut être même d'un polype unique. Il est possible que les calculs soient

.../...

relatifs à un gène conditionnant la modification de l'intestin conduisant à la polypose ou au cancer, l'évolution dans un sens ou dans l'autre étant conditionnée par un autre gène.

De même, dans le cadre des autres formes cliniques des polyposes dont la transmission héréditaire semble également se faire sur un mode dominant, la question se pose de savoir s'il s'agit d'entités différentes de la polypose recto-colique disséminée, dues par conséquent, à un gène différent, ou de variétés cliniques d'une seule et même maladie, la polypose digestive.

II - LE SYNDROME DE GARDNER

Le syndrome de Gardner associe une polypose recto-colique des ostéomes et des tumeurs des parties molles.

1°/ Historique

En 1951, l'Américain GARDNER (19) publié une observation familiale de polypose recto-colique associée à des tumeurs mésenchymateuses et ectodermiques. En 1953, GARDNER et RICHARDS observaient un autre pedigree dans lequel la polypose était associée à des tumeurs osseuses (des ostéomes), des fibromes et des kystes épidermoïdes.

Depuis les observations se sont multipliées et THOMAS (35) dans un article récent de l'AMERICAN JOURNAL OF SURGERY dénombre dans la littérature mondiale :

- 70 cas comprenant la triade classique
- 70 cas de polypose et tumeurs des tissus mous
- 6 cas de polypes et de tumeurs osseuses

.../...

Le cadre du syndrome de GARDNER a, en effet, été petit à petit élargi ; nous allons essayer de retracer les étapes de cette évolution.

En réalité, dès 1912, DEVIC et BUSSY ont rapporté le cas d'une couturière de 36 ans décédée d'un cancer de l'estomac avec métastases et dont l'autopsie montra qu'elle était porteuse, en outre, d'une polypose diffuse prédominant au niveau du jéjuno-iléon d'une hypertrophie du corps thyroïde et d'une tumeur de la capsule surrénale droite. Il existait également des exostoses au niveau du maxillaire inférieur, des kystes sébacés du cuir chevelu et des lipomes. Bien que cela ne soit pas précisé, on peut admettre que le cancer de l'estomac était dû à la dégénérescence d'un polype gastrique (1).

En 1935, Mc KITTRICK, MALLORY et TALBOTT rapportent un cas identique.

En 1937, c'est MILLER et SWEET (3 cas).

V.M. BERT en France (1939) publie le cas d'un malade présentant des kystes épidermoïdes multiples et des tumeurs du massif faciel. La polypose n'a pas été recherchée en l'absence de troubles intestinaux.

.../...

(1) L'antériorité des auteurs lyonnais est telle qu'il est préférable de parler de syndrome de DEVIC-GARDNER.

OLDFIELD (30) (1954) rapporte le cas de 3 enfants de la même fratrie atteints de multiples kystes sébacés et d'une polypose colique. Deux décédèrent de cancer du côlon.

O'BRIEN et WELS (1955) : 6 cas de polypose associés à des tumeurs desmoïdes.

SMITH (1958) sur 201 polyposes recto-coliques observées à la Mayo-Clinic et dont 150 ont été opérées, note :

- 6 tumeurs desmoïdes (1) développées sur la cicatrice opératoire (en fait, il s'agit de fibro-sarcomes peu métastasiants, mais récidivant après ablation et pouvant exploser en fibro-sarcome très évolutif).

En 1961, J.J. DUBARRY (10) présente à la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie le premier cas français de syndrome de Gardner.

Il s'agit d'une femme recto-colectomisée en 1954 pour polypose non dégénérée. Un an après, elle est opérée d'un fibromyome bénin qui récidive au bout de 6 mois, sur la cicatrice opératoire. Il s'agit, en fait, d'un angio-fibromyxome du tissu cellulaire sous-cutané.

En 1960, nouvelle intervention pour fibrome développé aux dépens de la musculeuse de l'iléon ; depuis est survenu un ostéome de la clavicule.

A noter que le père et le grand-père paternel de cette malade étaient morts d'hémorragies intestinales profuses et sa soeur à 32 ans d'un cancer du côlon.

Depuis, de nombreux auteurs ont rapporté quelques cas de syndrome de Gardner : DUBARRY (11), THOMAS (35), NORA, BOSC H (Espagne), MELLEY, SAVAGE, SIGUIER (34), LAMBLING (26). Entre autres, la thèse de HIKMAT HAKIM (24) (Bordeaux 1966) faite sous la présidence de J.J. DUBARRY, concerne un

.../...

(1) La tumeur desmoïde est une formation qui envahit le muscle. Elle est presque toujours solitaire et unilatérale. Elle est apparentée au fibrome mais peut subir une dégénération fibro-sarcomateuse.

Gardner comprenant :

- une polypose recto-colique
- des tumeurs sous-cutanées
- des tumeurs intra-abdominales du pancréas et du mésentère.

Dans la famille de cette malade :

- 2 soeurs ont des tumeurs sous-cutanées et ont présenté des hémorragies rectales ;

- une 3ème soeur a une tumeur abdominale ;

- le grand-père maternel et la mère sont morts à la suite d'une affection maligne de l'abdomen.

Cette observation avait été, en partie, publiée par F. SIGUIER et coll. (34).

Citons encore R.J. GORLIN (22), J. GASTARD (21), T. BERARDI (1 bis).

2°/ Formes cliniques du syndrome de Gardner

Le syndrome de Gardner complet associe donc à une polypose recto-colique des tumeurs dérivées des 3 feuillets embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'entoderme. Les tumeurs de l'ectoderme sont constituées par des kystes épidermoïdes ou sébacés. Les tumeurs mésenchymateuses sont des fibromes, des tumeurs desmoïdes, des lipomes, des tumeurs mixtes, des ostéomes. Quant aux polypes nés au dépend de la muqueuse digestive, ils sont d'origine entodermique.

En fait, cette association tumorale n'est pas toujours aussi complète et l'un des éléments de la triade peut manquer. On est alors en droit de parler de Gardner incomplet. C'est le cas de l'association d'une polypose recto-colique avec :

- des tumeurs d'origine ectodermiques (cas de Gardner, d'OLDFIELD et de J.J. DUBARRY) ;

.../...

- ou des tumeurs d'origine mésenchymateuse, soit conjonctives, soit osseuses.

En 1963, dans une thèse inspirée par J.J. DUBARRY, J. DAYDREIN (5) fait une revue de la littérature mondiale traitant du syndrome de Gardner et un essai de classification des formes incomplètes. Il distingue en particulier :

a) La polypose recto-colique associée à des tumeurs ectodermiques :

- une observation de GARDNER dans laquelle 5 membres étaient atteints de polypose et de tumeurs superficielles ;

- un cas d'OLDFIELD (Angleterre) : polypose et kystes sébacés. Nous reviendrons plus loin sur l'intérêt de cette observation ;

- une observation identique de CORAL GABLES (Floride) ;

- l'observation de J.J. DUBARRY et P. ESQUIROL (Agen) premier cas français de GARDNER dont nous avons déjà parlé.

b) Polypose recto-colique associée à des tumeurs mésenchymateuses :

- Conjonctives

. Cas de J.J. DUBARRY et P. ESQUIROL (Agen) ;

. Cas de J. BELLEY, H. BOUTEILLE et J. LAMOUR, publié en 1962 (St Etienne) ;

. Observation de M. FRAISSE associant une polypose gastrique et une tumeur conjonctive de la 2ème vertèbre lombaire ;

.../...

. Observation de CORAL GABLES (Floride) comportant polypose, leiomyome, kystes épidermoïdes et fibromes sous-cutanés ;

. MILLER et SWEET ont rapporté le cas d'une polypose opérée et d'un fibrosarcome développé sur la cicatrice d'intervention ;

. CLARK et PARK : association d'une polypose et de 3 léiomyomes rétro-péritonéaux.

- Desmoïdes

. 4 observations de J. O'BRIEN et de P. WELS (Buffalo, New-York) ;

. 8 cas de la MAYO-CLINIC.

- Mésenchymateuses osseuses

Outre l'observation familiale de GARDNER qui comporte 6 localisations osseuses, d'autres auteurs ont rapporté de tels faits :

. J. O'BRIEN et P. WELLS : polypose et tumeur du fémur droit ;

. CORAL GABLES (Floride 1956) : ostéome du frontal droit ;

. P. ZANCA (1956 U.S.A.) : polypose et exostoses cartilagineuses ;

. P. LAZAR et M. BENDIX (Chicago) : Polypose + ostéome de l'angle gauche du maxillaire inférieur du sphé-

.../...

noïde et de l'ethmoïde ;

. M.J. NORA et VERDURON (Paris 1960-1961) : polypose et ostéome frontal ;

. J. BOIFFIN (Nantes) : polypose et exostose de la région frontale gauche. En réalité, ce malade était également porteur de tumeurs des autres feuillets et il s'agit d'un syndrome de Gardner complet.

c) La polypose manque :

- L'observation de J.M. BERT (Montpellier) a déjà été citée.

- M. J. BAMBERGER a publié le cas d'une jeune fille de 16 ans présentant fibromes, ostéomes du maxillaire et des exostoses des os longs. Son père et son oncle étaient également porteurs d'ostéomes, une cousine germaine d'un fibrome abdominal avec une exostose.

Il n'y avait aucune polypose dans la famille.

- WILLIAM G. SMITH (Mayo-Clinic) : association d'une ostéomatose et d'une tumeur desmoïde du cou sans polypose.

3°/ Mode de transmission de la maladie

La transmission génétique, que le syndrome de Gardne soit complet ou non, se fait sur le mode autosomique dominant avec forte pénétrance, comme l'a admis GARDNER lorsqu'il publia son premier pedigree.

En 1953, il eut l'occasion d'observer une famille de 51 membres, dont 6 avaient la triade complète : polypose

.../...

du côlon, exostoses et proliférations tumorales des parties molles.

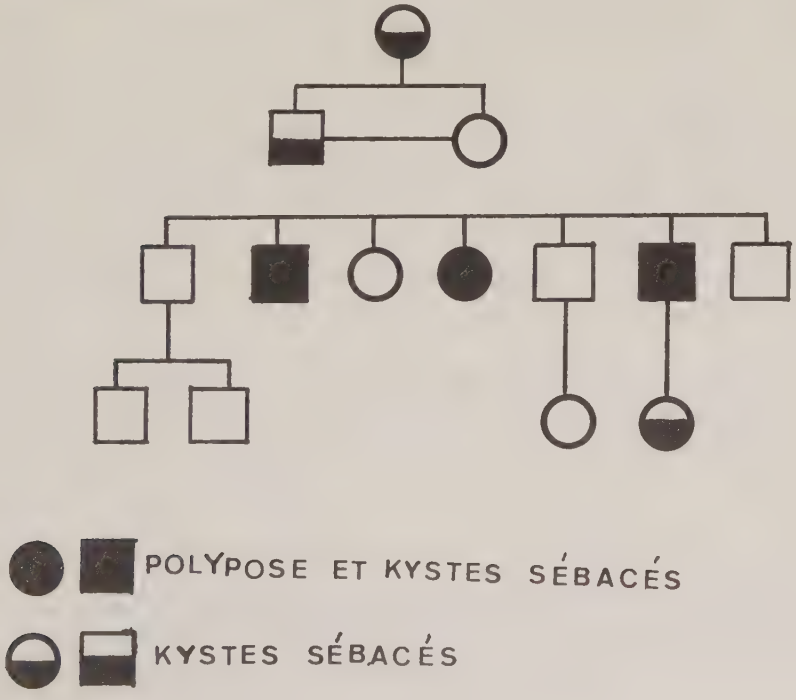
THOMAS (35) a publié deux pedigrees :

- l'un de 96 membres appartenant à 5 générations différentes et dont 10 avaient la triade complète, 33 des formes dissociées ;

- l'autre, de 34 membres de 4 générations différentes, et dont 13 étaient atteints.

GARDNER (20), encore en 1962, publié le cas d'une famille de l'Utah comprenant 112 membres de 5 générations différentes. 21 sont porteurs de polyposes, ostéomes, fibromes, kystes épidermoïdes ou sébacés.

OLDFIELD (30) enfin observa ce pedigree particulièrement évocateur de dominance :



4°/ Nature du matériel génétique

Quant au gène, il semble être unique mais pléiotropique, c'est-à-dire susceptible d'assurer à lui seul la transmission de plusieurs caractères. Ainsi, s'expliquerait peut-être la transmission de la polypose et des tumeurs développées aux dépens des 3 feuillets embryonnaires. Quant aux cas de GARDNER incomplets, certains évoquent la pénétrance variable du gène et SMITH cité par THOMAS (35) a même pu considérer que le syndrome de DEVIC-GARDNER n'était que la manifestation la plus complète de nombreuses polyposes familiales, la pénétrance différente suivant les cas expliquant la présence ou l'absence de certaines manifestations ainsi que leur intensité. C'est alors admettre qu'il existe un seul gène responsable et de la polypose recto-colique généralisée familiale et du syndrome de DEVIC-GARDNER. Cependant, avec THOMAS (35), on peut remarquer que si dans les familles atteintes de Gardner, les formes incomplètes sont fréquentes, la polypose n'est pratiquement jamais isolée tandis qu'il est courant de trouver dans la parenté, des cas de tumeurs osseuses sans polypose. Ces cas de tumeurs extra-digestives isolées constituent, nous l'avons vu, pour la plupart des auteurs, d'authentiques syndromes de Gardner pourvu, évidemment, qu'un ou plusieurs membres de la famille soit porteur de la triade classique. GARDNER évoque dans ces cas une mutation récente à moins que la maladie soit due à plusieurs gènes différents dont chacun transmettrait un type de prolifération tumorale.

MAC KUSICK (29) pense que le matériel génique de la polypose recto-colique familiale et celui du Gardner sont différents, mais que les gènes de ces deux affections pourraient être allèles.

Enfin, certains prétendent que l'association d'une polypose et de kystes sébacés (OLDFIELD) (30) constitue une entité génétique différente du syndrome de Gardner, car dans le pedigree publié par OLDFIELD (30), les 3 sujets

.../...

porteurs de polypose et de kystes sébacés n'avaient pas les tumeurs osseuses et des parties molles que l'on rencontre dans le syndrome de Gardner. Il en était de même dans le cas de J.J. DUBARRY où n'existaient que des kystes épidermoïdes chez les deux soeurs en dehors de la P.R.C. (1).

Quoiqu'il en soit, il est une chose beaucoup plus importante qui rapproche le syndrome de Gardner et la polypose recto-colique familiale diffuse, c'est le haut potentiel de malignité de ces tumeurs qui dégénèrent pratiquement toujours.

Ceci n'est heureusement pas le cas du syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine que nous allons envisager maintenant.

III - LE SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS-TOURAINE

Le syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine associe une polypose qui peut s'étendre tout au long du tube digestif, et une lentiginose habituellement péri-orificielle prédominant dans la région péri-buccale.

1°/ Historique

Il semble que ce soit HUTCHINSON qui, en 1896, ait constaté le premier les lésions cutanées du syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine chez deux soeurs. Son collaborateur, WEBER, 15 ans plus tard, fit l'autopsie d'une des

.../...

(1) Le cas primaire se meurt, actuellement, de métastases hépatiques d'un cancer intestinal.

malades décédée d'invagination intestinale.

C'est en 1921 que le Hollandais PEUTZ décrivait "un cas remarquable de polypose familiale du tractus intestinal et du naso-pharynx accompagné par des pigmentations particulières de la peau et des muqueuses".

En 1945, TOURAINE fit une étude d'ensemble de l'affection et lui donna le nom de "lentiginose péri-orificielle et polypose viscérale".

A la même époque, parut l'étude de JEGHERS, Mc KUSICK et KATZ.

Ce bref rappel historique montre que la dénomination "syndrome de Peutz-Jeghers" par les auteurs américains est pour le moins abusive, et l'usage actuel - du moins dans les pays de langue française - est de dénommer l'affection "syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine", et peut être devrait-on dire, plutôt, "syndrome de Peutz-Hutchinson".

BARTHOLOMEW (1) en 1962, en revoyant la littérature mondiale, dénombrait 182 cas de syndrome de Peutz. Depuis, les publications se sont multipliées, en France notamment. J.J. DUBARRY, entre autres auteurs, en a observé 3 cas, et l'Allemand KLOSTERMANN a publié une monographie sur cette affection.

Aux Etats-Unis, citons A.J. MAC ALLISTER (27) et A.H. KUTSCHER (25).

2°/ Rappel clinique

a) La lentiginose

Les lentigines prédominent au niveau du visage, autour des yeux, des narines, et surtout de la bouche. Elles apparaissent dès la naissance ou dans l'enfance et n'ont, en dehors de leur topographie, aucun caractère particulier. Elles

.../...

sont accompagnées de taches muqueuses bleuâtres siégeant au niveau de la bouche et des lèvres. La langue est, en général, respectée. D'autres muqueuses peuvent être atteintes : ano-rectale, cornéenne, conjonctive. D'autres parties du corps sont parfois touchées : le cou (BELOTE), le tronc (FOERSTER), l'abdomen, les fesses et les membres supérieurs. La localisation au niveau des extrêmités semble moins rare.

R. TOURAINE (36), les décrit comme des tâches café au lait, semblables à celles de la maladie de Recklinghausen. En fait, elles peuvent être d'une teinte très foncée, presque noire et parfois revêtir l'aspect d'un noevus plan, comme dans le cas de J.J. DUBARRY présenté au Congrès de Gastro-Entérologie de Prague en 1968 (14).

b) La polypose

Elle est diffuse, prédominant généralement au niveau du grêle, mais pouvant atteindre l'estomac jusqu'au rectum. BARTHOLEW, DAHLIN et WAUGH (1) ont fait une étude de la localisation de ces polypes d'après 75 cas de syndrome de Peutz et ont trouvé : jéjunum 54 cas, iléon 43, côlon 26, rectum 22, estomac 17, duodénum 8, appendice 8, intestin grêle, sans précision 7 .

La symptomatologie de cette polypose est dépourvue de toute originalité et seules les localisations les plus inhabituelles sont particulières : signalons la dyspepsie ou le syndrome pseudo-ulcéreux des polypes gastriques, la sténose pylorique ou duodénale quand les tumeurs siègent à ce niveau. Les polypes du grêle se signalent volontiers par un syndrome occlusif par invagination comme dans un cas de J.J. DUBARRY.

Evolution

La dégénérescence maligne était considérée comme relativement rare autrefois dans le syndrome de Peutz. Les

.../...

polypes auraient plutôt tendance à s'accroître et à se multiplier. En réalité, la dégénérescence s'observe dans 20 à 25 % des cas.

Cependant, depuis plusieurs années, cà et là, sont publiés des cas de dégénérescence cancéreuse : 1 cas de PEUTZ (1 fillette de 13 ans porteuse d'un cancer de l'estomac), 1 cas de CHRISTIAENS (cancer secondaire du foie en rapport sans doute avec la cancérisation d'un polype), 1 cancer du rectum et 1 cancer du duodénum, 1 cas de J.J. DUBARRY de cancer du transverse. Par conséquent, si certains auteurs ont pu parler de pronostic relativement favorable, c'est par rapport à la polypose recto-colique familiale où la cancérisation est quasi obligatoire. Mais il s'agit, malgré tout, d'une affection très grave, d'autant que chirurgicalement le taux relativement faible de cancérisation autorise une attitude conservatrice avec chirurgie à la demande, et de ce fait même, itérative. Du reste, la diffusion des polypes ne permet pas de recourir à une chirurgie d'exérèse systématique telle qu'une colectomie totale.

c) Génétique du syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine

D'après les pedigrees publiés, la maladie se transmet sur un mode dominant unigénique, ce gène unique étant pléiotropique. Il est très peu probable que l'association polypose-pigmentation soit due à deux gènes voisins, car le phénomène d'enjambement n'a jamais été observé (crossing-over).

Ce gène peut ne pas avoir une pénétrance complète car les cas de Peutz sporadiques sans histoire familiale sont trop nombreux pour être dus à des mutations récentes. Par exemple, GANNON, sur 9 Peutz ne trouve que 3 fois une histoire familiale. Il est cependant possible que certains

.../...

sujets porteurs du gène n'aient que quelques polypes sans traduction clinique.

L'expressivité du gène est variable et une partie seulement des membres d'une même famille présente le syndrome complet.

La pigmentation cutanéo-muqueuse peut être la seule expression de la maladie, de même qu'il est possible de trouver une polypose sans lentiginose périorificielle chez certains membres de familles où le syndrome est complet.

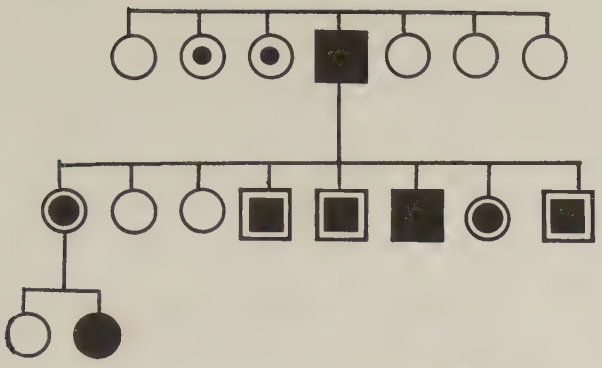
C'est ainsi que FARMER, HAWK et TURNBULL ont publié un pedigree où le cas primaire présentait l'expression complète de la maladie, son frère uniquement les taches cutanéo-muqueuses et le père une polypose isolée.

BARTHOLOMEW en revoyant les 182 cas publiés jusqu'en 1961 ne note que 88 cas familiaux. Chez 17 malades, il n'existait dans la parenté que des taches pigmentaires.

On pourrait multiplier les exemples où la symptomatologie est incomplète :

- PEUTZ, dans son observation dénombre un cas isolé de lentiginose, les frères et soeurs de ce malade ont une polypose. Parmi les enfants, les uns ont une lentiginose, les autres lentiginose et polypose.

.../...



LENTIGINOSE.

POLYPOSE.

LENTIGINOSE ET POLYPOSE.

- Dans le pedigree de CHRISTIAENS, un sujet atteint de lentiginose a 7 enfants : 3 sont normaux, les 4 autres présentent une lentiginose et une polypose.

- Dans l'observation de GUILLARD, un homme qui présente un syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine a 5 enfants : 1 décédé à la naissance, 1 normal, 1 chez lequel existent lentiginose et polypose, le 4ème a une lentiginose mais pas de polypose et le dernier ne présente qu'une polypose.

A TOURAINE a cru pouvoir expliquer ces faits par une hérédité bigénique et un crossing-over. En réalité, si les choses se passaient ainsi, les deux caractères pourraient être séparés dans les générations suivantes et il y aurait une ségrégation des caractères, ce qui n'est pas observé.

.../...

A cette théorie de A. TOURAINE, M. LAMY oppose un autre argument : à savoir que la théorie des gènes responsables multiples suppose la survenue simultanée de plusieurs mutations, ce qui est très invraisemblable, d'autant plus qu'elles devraient survenir plusieurs fois et dans des familles différentes, alors qu'il s'agit en fait, d'une affection rare.

IV - LES AUTRES POLYPOSES

R.B. MAC CONNELL (28) dans l'ouvrage intitulé "The genetics gastro-intestinal disorders" individualise à côté des 3 grandes variétés de polyposes déjà décrites, plusieurs autres types de polyposes dont il veut faire des entités particulières.

En réalité :

- la polypose mineure du côlon et du rectum
- la polypose colique avec tumeurs nerveuses
- la polypose multiple du côlon et de l'estomac
- la polypose gastrique
- la polypose colique et duodénale
- la polypose avec pigmentation, alopécie et onychotrophie,

En réalité, donc, ces polyposes ne nous semblent mériter aucune individualité.

1°/ La polypose mineure du côlon et du rectum

Tous les intermédiaires existent entre la polypose recto-colique généralisée familiale réalisant le tapis de haute laine et les cas où il n'existe que de rares polypes voire un polype solitaire.

.../...

Il est raisonnable de penser que ces divers degrés de polypose constituent la traduction d'un seul et même gène mais d'expressivité variable.

WOOLF et RICHARDS (32-40) publièrent un pedigree évoquant une hérédité dominante avec atteinte de 50 % des germains de la 3ème génération. Dans cette famille existe également une haute incidence de cancers du côlon puisque 1/3 des adultes de la 2ème génération sont décédés de cancer gastro-intestinal. L'importance de ce potentiel malin rapproche donc ce cas de la polypose recto-colique généralisée familiale.

Même dans les cas de polypes solitaires, l'hérédité peut jouer un rôle puisque J.J. DUBARRY a observé le même polype villeux du sigmoïde chez un père et chez son fils.

2°/ Polypose colique et tumeurs du système nerveux

TURCOT, DEPRES et SAINT-PIERRE (38) ont publié l'observation d'un jeune homme atteint de médulloblastome et dont la soeur avait un glioblastome. Ces deux germains avaient également une polypose colique.

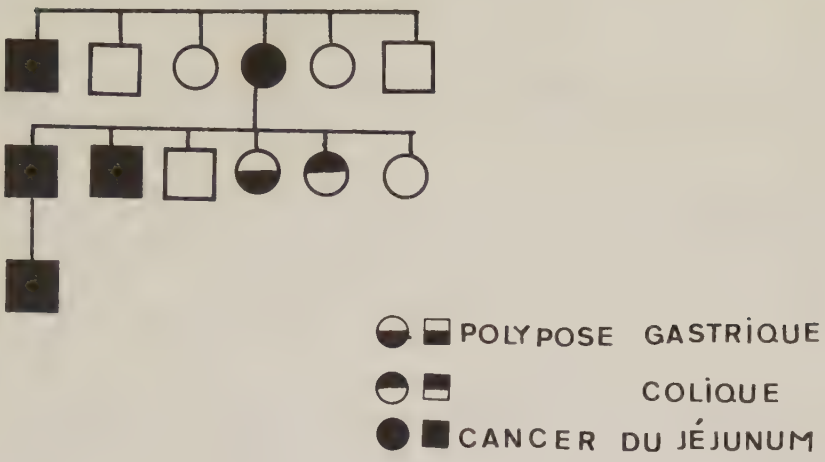
Il n'existe pas d'autre cas semblable dans la littérature et avant d'évoquer un facteur héréditaire, on est en droit de penser qu'il s'agit, étant donné la fréquence des tumeurs nerveuses, d'une simple coïncidence, ou d'un Devic-Gardner incomplet.

3°/ Polypose colique et gastrique

Il existe plusieurs pedigrees de polypose colique et gastrique sans tumeur des parties molles, ostéome ou lentiginose péri-orificielle, donc, en principe, distinctes du syndrome de Gardner et de la maladie de Peutz.

.../...

HALSTED, HARRIS et BARTLETT ont rapporté celui-ci :



La transmission semble se faire sur un mode dominant.

Une polypose colique et gastrique a également été décrite dans une autre famille chez deux soeurs, l'une de 11, l'autre de 16 ans (BOLEY 4).

MURPHY et coll. ont rapporté le cas d'une famille où il y avait un garçon colectomisé à l'âge de 15 ans pour polypose colique et qui mourut à 16 ans d'un cancer de l'estomac, deux cousins germains porteurs d'une polypose colique. Le grand-père maternel était mort d'un cancer de l'estomac. Ni le père ni la mère cependant ne présentaient de polypose (du moins colique).

Le caractère familial avec hérédité dominante, le fait qu'il s'agisse d'une lésion précancéreuse nous paraissent suffisants pour la rattacher aux autres polyposes, soit

.../...

recto-colique familiale (avec localisation gastrique atypique) soit Gardner partiel bien qu'aucun membre de la famille ne soit porteur de tumeur extra-digestive.

4°/ Polypose gastrique

ROXBURGH (33) qui en 1962 a revu la littérature mondiale des polyposes gastriques, la considère comme rare.

RO J. a rapporté le cas de deux frères porteurs d'une polypose allant du cardia au pylore et gastrectomisés l'un à l'âge de 45 ans, l'autre à 46 ans. Il n'y avait pas de polypose extra-gastrique qui ait pu être décelée.

Cet exemple familial suggère l'existence d'un élément héréditaire mais on ne peut préjuger du mode de transmission, pas plus d'ailleurs que de l'identité du gène qui est vraisemblablement la même que celle d'une des 3 grandes polyposes mais dont l'expressivité est moindre.

5°/ Polypose avec pigmentation, alopécie et onychotrophie

MAC CONNELL (28) fait allusion dans sa monographie à 3 cas publiés par CRONKHITE et JOHNSTON. Dans aucun des cas, il n'a été mis en évidence d'histoire familiale. Le rapprochement avec les associations lésionnelles les plus habituellement rencontrées dans les polyposes permet de penser à une affection génétique sans qu'on puisse assurer que l'hérédité soit bien en cause.

D'autres publications sont nécessaires pour résoudre ce problème.

CONCLUSION

Quelle que soit la forme de polypose :

.../...

- recto-colique disséminée familiale
- syndrome de Devic-Gardner
- syndrome de Peutz- Jeghers-Touraine

la transmission se fait sur un mode dominant.

La nature du matériel génétique n'a pas encore été identifiée, mais il semble qu'un seul gène, autosomique, soit en cause. Sa pénétrance, forte, mais variable, explique pour certains auteurs :

- d'une part, l'existence de formes cliniques dissociées au sein de chacun des 3 grands syndromes (5 - 6 - 37)

- d'autre part, l'unité génétique des polyposes digestives qui ne seraient que plusieurs formes cliniques d'une seule maladie et donc dues à un même gène.

Le cas présenté par J.J. DUBARRY (14) au Congrès de Gastro-Entérologie de Prague en 1968 est en faveur de cette hypothèse : il s'agit d'une polypose intestinale diffuse (grêle et recto-côlon) associée à un noevus-plan, à des kystes épidermoïdes et à 3 odontomes du maxillaire supérieur.

Il pourrait donc s'agir d'une forme de transition entre le syndrome de Devic-Gardner et le syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine.

ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE DE CROHN

ET DE LA RECTO-COLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE

Ces deux colopathies peuvent être groupées dans le même chapitre car si leurs caractères clinique, histologique et évolutif sont différents, elles ont certain nombre d'éléments génétiques identiques et jusqu'à ces dernières années, la plupart des "Crôhn coliques" étaient pris pour des recto-colites ulcéro-hémorragiques.

Nous étudierons d'abord ces deux affections séparément avant d'envisager les facteurs génétiques qui leur sont communs.

I - MALADIE DE CROHN

Ce n'est pas un hasard si la première description de la maladie a été faite par un américain B.B. CROHN (8) en 1932. Cette affection est, en effet, beaucoup plus fréquente dans les pays Anglo-Saxons que chez les Latins.

D'abord limitée au seul iléon terminal par CROHN lui-même (iléite terminale), il est apparu qu'elle pouvait atteindre le jéjuno-iléon (entérite régionale) et même le déborder d'une part vers l'estomac, d'autre part vers le colon.

A - Incidence de la maladie

Nous avons déjà évoqué sa répartition géographique, c'est donc essentiellement aux Etats-Unis et en Angleterre, mais aussi en Belgique que les études les plus nombreuses ont été faites sur l'incidence de la maladie. E.A.W. HOUGHTON et NAISH (10) en se basant sur l'incidence de l'affection dans les hôpitaux de BRISTOL la fixent à 0,14 pour 1.000 individus.

P. SHERLOCK et coll. (18) (U.S.A.) sur 5 hôpitaux new-yorkais, l'estiment entre 0,4 et 3,5 pour 1.000 et dans l'armée U.S. à 0,2 pour 1.000. Pour NEW-YORK, et en se basant sur les certificats de décès, l'incidence

.../...

est de 0,1 pour 1.000.

D'après R.B. MAC CONNELL (13), S.C. TRUELOVE et REYNELL (Angleterre) d'une part, ZETZEL L., d'autre part, en se référant aux registres hospitaliers, ont trouvé qu'il y avait 6 fois plus de recto-colites ulcéro-hémorragiques. L'incidence de cette affection étant au maximum de 1 pour 1.500, la fréquence de la maladie de CROHN ne serait que de 1 pour 9.000, c'est-à-dire de 0,1 pour 1.000.

En fait, l'incidence relative de ces deux colopathies varie suivant les hôpitaux probablement parce que l'âge moyen des malades hospitalisés n'est pas le même dans tous les établissements (MAC CONNELL). C'est ainsi qu'E.D. ACHESON (U.S.A.) (1) sur 2.320 malades venant de 174 "Veterans Administration hospital" trouve seulement 2 fois plus de recto-colite ulcéro-hémorragique que d'entérite régionale.

Il est un autre élément à considérer : la plupart des travaux sur l'incidence de la maladie de CROHN ont été publiés avant l'individualisation de sa possible localisation colique (MAC CONNELL). A Londres, J.S. CORNES et M. STECHER (5) estiment que l'incidence de CROHN colique par rapport à la recto-colite ulcéro-hémorragique est à peu près de 6 %. Ceci signifie que jusqu'à une date récente un malade sur 15 que l'on considérait porteur d'une recto-colite avait, en fait, une maladie de CROHN du colon.

B/ Les cas familiaux de maladie de CROHN

Quand B.B. CROHN lui-même en 1932 fit la description de la maladie, il proposa le terme d'iléite familiale, la soeur de l'un des 13 malades que comprenait la série étant atteinte de la même affection.

Depuis, diverses publications ont rapporté deux cas ou plus de maladie de CROHN dans la même famille.

.../...

P. SHERLOCK et coll. (18) ont colligé les observations publiées entre 1938 et 1961 :

- Parent et un enfant :	14 familles
- Parent et plusieurs enfants :	2 familles
- Deux germains :	19 familles
- Trois germains :	5 familles
- Jumeaux monozygotes :	4 familles
- Jumeaux dizygotes :	2 familles
- Parenté collatérale :	10 familles
- Mari et femme :	0

En France, les formes familiales sont exceptionnelles, mais A. MONGES (Marseille) (16), a récemment publié l'observation d'une maladie de Crŏhn chez un frère et une soeur.

L'atteinte la plus fréquente est celle de deux partenaires d'une même fratrie suivie par celle d'un parent et d'un enfant. Par contre, elle est plus rare dans la parenté du second degré, ceci pouvant être dû au fait que le cas primaire connaît mieux ses proches parents ; de plus, les cas anciens n'étaient pas diagnostiqués et même actuellement ce diagnosti n'est pas toujours porté.

Etant donné la relative rareté de la maladie, l'influence du hasard peut être considérée comme négligeable et l'existence de plusieurs cas familiaux rend probable l'existence d'un facteur génétique. Par contre, il n'y a pas de cas conjugaux, ce qui élimine le facteur contamination directe ou alimentaire par exemple, en somme, l'environnement.

En effet, en admettant une incidence de 0,3 pour cent, P. SHERLOCK fixe la part du hasard dans la survenue de la maladie chez 3 consanguins à 1 pour 37.000.000, et chez 4 consanguins à 12.300.000.000. Si donc, à la rigueur la chance elle seule pourrait expliquer 3 cas dans la même

.../...

famille, quand il y en a 4 on est obligé de faire intervenir un facteur familial.

C/ Maladie de CROHN chez les jumeaux

L'étude de la maladie chez les jumeaux n'apporte pas d'éléments décisifs concernant l'influence d'un facteur génétique. En effet, dans les publications faites à ce sujet, il n'y a pas d'élément comparatif avec des jumeaux témoins.

Il est de plus vraisemblable que seuls les cas les plus frappants, c'est-à-dire l'atteinte des 2 jumeaux monozygotes, ont été publiés et ceci au détriment des paires monozygotes discordantes (atteinte d'un seul partenaire).

HARVALD et HAUGE qui suivent 1.900 paires de jumeaux Danois, n'apportent, à ce sujet, aucun résultat significatif.

Cependant, R. CRISMER, Ch. DREZE et P. DODINVAL (6) rapportent un cas de maladie de CROHN chez deux jumeaux univitellins.

Les deux frères sont entrés dans la maladie à 24 ans, et ont été opérés, l'un en 1960, l'autre en 1961.

L'un avait été appendicectomisé à l'âge de 5 ans, l'autre à 15 ans.

A noter que tous les deux ont fait un pneumothorax spontané non bacillaire.

D'après ces mêmes auteurs il existe deux autres observations de maladie de CROHN chez des jumeaux.

- NIEDERLE en 1961 a publié une maladie de CROHN apparue chez deux jumelles de 50 ans univitellines probables.

.../...

Ces malades étaient séparées depuis 30 ans.

FREYSZ, HAMMERLI et KARTAGENER ont observé une iléite régionale à 59 et 63 ans chez des soeurs jumelles de race israélite probablement univitellines.

Enfin, d'après MAC CONNELL (13), F.C. EDWARDS aurait constaté une maladie de CROHN chez des jumelles monozygotes, à 27 ans chez l'une, à 30 ans chez l'autre.

D/ Incidence familiale

Dans aucun travail il n'y a de comparaison entre l'incidence de la maladie de CROHN des parents des malades et des témoins.

B.B. CROHN et YARNIS (7) publient 12 cas d'atteinte familiale dans leur série de 542.

F.C. EDWARDS note chez 47 malades l'atteinte de 2 frères de 22 et 27 ans.

J.S. CORNES et M. STECHER ne trouvent qu'une seule atteinte familiale dans 45 cas de maladie de CROHN du colon et une seule histoire familiale chez 86 malades atteints d'iléite terminale.

E.A.W. HOUGHTON et J.M. NAISH (10), dans leur enquête à Bristol ne trouvent qu'une famille comportant l'atteinte de plus d'un membre.

Par contre, J.B. IRSNER et J.A. SPENCER : 20 cas familiaux sur 185 (10,8 %).

J. FELSEN et W. WOLARSKY : 3,1 % de cas familiaux.

B.B. CROHN : 20 cas familiaux sur 800 (2,5 %).

.../...

D'après ces résultats il est évident que l'incidence familiale de la maladie de CROHN est basse : elle atteint un parent proche avec une fréquence qui varie suivant les auteurs entre 1 sur 20 et 1 sur 50 , autrement dit entre 5 % et 2 %. Cette incidence est sûrement supérieure à celle de la population générale mais les publications ne contiennent, à ce sujet, aucun élément comparatif.

D'autre part, cette affection, malgré la diversité de ses formes cliniques connues, n'a pas dévoilé son étiologie.

L'incidence familiale est trop faible pour admettre que le facteur génétique soit seul en cause.

E/ Conclusions sur l'influence d'un facteur génétique dans la maladie de CROHN

L'existence d'un facteur génétique semble cependant certaine. Ce facteur pourrait expliquer la survenue de la maladie chez les membres d'une même famille qui n'appartiennent pas à la même génération et qui entrent dans leur maladie à un âge différent. Citons, par exemple, H.N. METZGER (14) qui décrit l'atteinte d'un garçon de 15 ans alors que la maladie avait débuté chez sa mère 19 ans plus tôt.

Les cas de maladie de CROHN chez les jumeaux sont encore plus évocateurs.

M. LEVRAT (11) a publié l'observation d'une malade ayant habité le Nord de la France jusqu'à l'âge de 9 ans et qui fut opérée à 31 ans d'une iléite de Crohn à Lyon. Il pense que cette observation est en faveur d'une prédisposition héréditaire, génétiquement transmise, l'influence de l'environnement lui paraît peu probable, cette malade ayant quitté très jeune une région où l'affection est relativement fréquente.

.../...

Il faut enfin insister sur l'association de la maladie avec la spondylarthrite ankylosante affection dans laquelle l'influence génétique a été formellement établie.

Quant au mode de transmission on en est réduit aux hypothèses. A notre connaissance aucune étude chromosomiale n'a été faite dans les familles où l'incidence de la maladie est importante.

P. SHERLOCK et coll. suggèrent une transmission sur le mode autosomique dominant (mais alors à très faible pénétrance) MAC CONNELL pense à une hérédité polygénique contrôlant la susceptibilité à certains facteurs environnants.

Plusieurs faits semblent prouver l'importance de ces facteurs, par exemple l'atteinte simultanée des membres d'une même famille mais appartenant à des générations différentes. C'est ainsi que STEIGMANN et SHAPIRO (19) rapportent les cas de deux familles comportant chacune 3 maladies de CROHN. Dans l'une un jeune garçon développa la maladie en même temps que son oncle et dans l'autre un père en même temps que sa fille. On peut donc penser que les facteurs d'environnement ont agi pour la première fois ou d'une façon plus intense que d'habitude au moment où les malades ont développé leur colopathie.

D'un autre côté, aucun cas d'atteinte conjugale n'a été publié, ce qui minimise l'importance de l'environnement et suggère qu'il agit surtout pendant l'enfance et l'adolescence.

En définitive, il semble que l'on ait à faire ici encore à une hérédité de prédisposition qui détermine l'apparition de la maladie chez des individus soumis à l'influence de certains facteurs péristasiques qui sont encore à déterminer.

.../...

II - RECTO-COLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE

Il s'agit d'une affection relativement fréquente atteignant tous les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, mais aussi l'Egypte, le Brésil, l'Uruguay, le Japon et Israël.

La R.C.U.H. prédomine cependant dans les pays anglo-saxons où l'on voit les formes les plus graves surtout ulcéreuses, on parle d'ulcérative colitis, tandis que les pays latins sont relativement épargnés par ces formes ulcéreuses.

A/ Incidence

Beaucoup de travaux étrangers se servent comme document de référence des registres hospitaliers.

En Norvège le taux annuel est de 1,2 pour 100.000, ce qui, en admettant une durée de vie moyenne de 25 à 30 ans après le début de la maladie, donne une incidence de 0,33 pour 1000.

En Nouvelle Zélande, R.D. WIGLEY et B.P. MAC LAURIN donnent une incidence de 1 pour 2.000 chez les blancs, mais, par contre, ils ne trouvent que 2 cas de R.U.H. chez 137.000 MAORIS.

E.A.W. HOUGHTON et J.M. NAISH (10) à Bristol : 0,85 pour 1.000.

Quant à la morbidité de la maladie établie d'après les certificats de décès elle est de :

.../...

0,85 pour 100.000 en Angleterre et au Pays de Galles
0,47 pour 100.000 aux U.S.A.
0,49 pour 100.000 au Canada
0,9 pour 100.000 chez les Néo-Zélandais de race blanche

La fréquence de la R.C.U.H. semble enfin plus grande chez les Juifs que dans les autres races : 4 fois plus d'après l'enquête de E.D. ACHESON. 2 fois plus pour les militaires américains d'origine juive. En Israël elle est plus fréquente chez les immigrants occidentaux qu'orientaux.

B/ La R.C.U.H. chez les jumeaux

Comme pour la maladie de CROHN il n'y a pas eu d'étude comparative avec des séries de jumeaux témoins et les publications rapportant l'existence d'une R.C.U.H. chez deux jumeaux sont elles-mêmes rares. Ceci peut avoir deux explications :

- soit que la maladie est effectivement peu fréquente chez ces paires de jumeaux

- soit que la recto-colite ait été considérée comme une affection suffisamment banale pour survenir par hasard chez deux jumeaux.

LYONS, C.K. (12) (1948) publie l'atteinte de jumeaux mâles à l'âge de 17 ans pour l'un, de 20 ans pour l'autre.

L.R. WEBB Jr (21) : apparition d'une recto-colite chez deux jumeaux à l'âge de 20 ans.

C/ Incidence familiale de la maladie

Les publications à ce sujet ne manquent pas et les statistiques suivantes sont tirées de la monographie de R.B. MAC CONNELL (13).

.../...

J.W. PAULLEY sur 169 cas note 19 fois l'existence d'une recto-colite chez un parent du premier degré (11,3 %).

Trois fois la maladie existait en outre chez un cousin ou un grand-parent. Chez 98 témoins l'incidence familiale n'était que de 1,04 % (2 témoins avaient une soeur atteinte de R.C.U.H.).

. Sur les 2.000 cas de la Mayo-Clinic il n'y avait que 26 fois un autre cas de recto-colite dans la famille (1,02 %).

. BANKS, B.M., à BOSTON donnent une incidence familiale de 3,7 % (9 cas familiaux sur 244).

. LENNARD-JONES, J.E. à LONDRES : 4,1 % (4 cas familiaux sur 97).

. W.F. BARKER à LOS ANGELES : 10 %. Sur 59 malades, 6 fois la mère était également malade, dans deux cas il s'agissait d'un cousin et une fois d'une tante. Il n'y avait aucun cas familial de R.C.U.H. chez 100 témoins choisis parmi des malades qui n'avaient pas de diarrhée.

. J.B. KIRSNER et PALMER en 1954 trouvent 6 cas familiaux de recto-colite sur 120 malades.

. J.B. KIRSNER et SPENCER récemment en trouvent 66 pour 1.084. Ces 66 cas familiaux sont composés de 75 recto-colites et de 14 maladies de CROHN.

. B. SCHLESINGER : 17 % des enfants porteurs d'une recto-colite ont des proches parents porteurs de la même maladie.

. E.I. SPRIGGS : un seul malade sur 35 a une histoire familiale de recto-colite.

. FRIEDER : 1 seul également sur 88.

.../...

. J. FELSEN et W. WOLARSKY (9) : 38 sur 1024.

En fait, ces auteurs qui pensent que la recto-colite et la maladie de CROHN ne sont qu'une seule et même affection les ont regroupées dans la même enquête. Sur les 38 cas familiaux il y a 34 recto-colites, 2 iléo-colites et 2 iléites. Quand l'affection atteint les parents et un enfant, 6 fois ce fut la mère et 2 fois le père.

Les références françaises sur ces formes familiales sont, par contre, exceptionnelles.

A. MONGES cependant (15) a eu l'occasion d'observer deux formes familiales de recto-colite.

La première concernait un enfant et sa mère, la deuxième deux frères.

Dans le service du Professeur DUBARRY sur 72 recto-colites observées en 10 ans nous n'avons noté qu'un seul cas familial (mère et fils) : mère ayant commencé sa maladie à l'âge de 63 ans, 6 ans après son fils - 4 autres enfants indemnes.

Cette observation est toute récente mais nous devons dire que nous n'avons jusqu'à maintenant jamais orienté notre interrogatoire vers les groupements familiaux de recto-colite.

Quant aux recto-colites qui ont été vues en clientèle privée par J.J. DUBARRY, sur 300 cas environ, il n'a pas noté d'incidence familiale.

D/ Conclusions sur l'influence d'un facteur génétique dans la recto-colite ulcéro-hémorragique

Pour MAC CONNELL l'incidence familiale de la recto-colite est située entre 5 et 15 %.

Il s'agit, rappelons-le, de statistiques anglo-saxon-

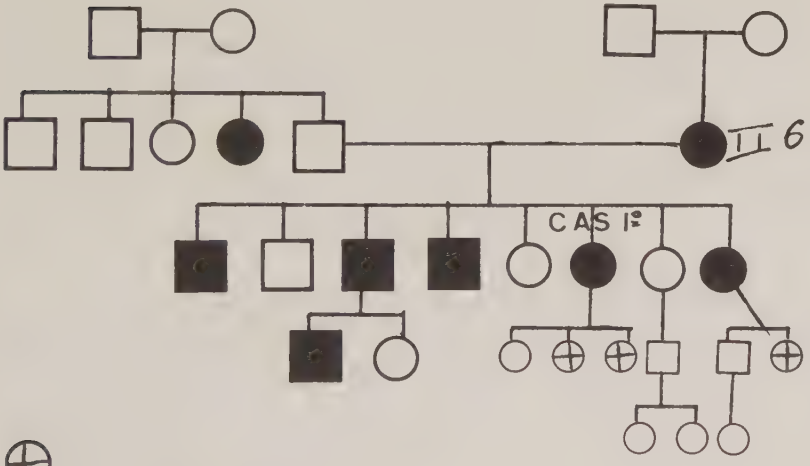
.../...

nes dont les chiffres nous paraissent très nettement surestimés même en considérant la grande fréquence de la maladie aux U.S.A. et en Angleterre.

En France, les formes familiales de recto-colite constituent une véritable curiosité au point qu'elles n'ont donné lieu à aucune étude statistique.

D'après notre expérience le pourcentage serait très largement inférieur à 1 %.

Toujours d'après MAC CONNELL, en Angleterre par contre, même en admettant un chiffre "très bas" de 2 % on est encore au-dessus de l'incidence trouvée dans la population générale et la différence est significative. Il est vrai que des pedigrees tel celui que rapporte P.J. MORRIS (17) sont tout à fait impressionnants.



La transmission peut se faire dans cette observation sur un mode dominant car :

. il y a atteinte de 3 générations,
. 50 % des germains sont atteints dans la 3ème génération,
. dans cette même génération un germain indemne a eu un enfant indemne.

Mais cette transmission peut également s'expliquer en récessivité. Dans ce cas la mère (II 6) serait homozygote et donc atteinte, et le père hétérozygote donc indemne. L'existence d'une tante homozygote du côté paternel serait alors possible et fait penser que les grands parents paternels étaient hétérozygotes.

La transmission héréditaire fait certainement intervenir un système polygénique non identifié. L'étude de la répartition des groupes sanguins A B O et du facteur secréteur n'a pas montré de différence significative entre les porteurs de recto-colite et les témoins W.R. THAYER et H.M. SPIRO ont de même cherché le facteur anti-nucléaire, le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-thyroïdiens et les cellules L E dans le sérum de 98 sujets appartenant à 34 familles dont un membre était porteur d'une R.C.U.H. Ils comparèrent leurs résultats avec ceux obtenus chez 55 sujets appartenant à 27 familles où il y avait un cancer gastrique.

La fréquence des anticorps anti-thyroïdiens, du facteur rhumatoïde et des cellules L E est à peu près la même dans ces deux groupes mais le facteur anti-nucléaire est plus fréquent dans les familles de recto-colite (23 %) que dans les familles de cancéreux (3 %).

Ceci n'autorise aucune conclusion génétique et doit être rangé plutôt dans le cadre immunologique de la maladie.

Quoiqu'il en soit, s'il est certain qu'un facteur génétique intervient dans la recto-colite, il n'est pas seul et il

.../...

ne s'agit que d'une aptitude héréditaire car il faut tenir compte de l'environnement. FELSEN et WOLARSKY ont pu écrire qu'un facteur infectieux pouvait être responsable d'une haute incidence familiale. En fait, P.J. MORRIS ne retient pas cette étiologie car aucun des membres de la famille dont le pedigree est rapporté ci-dessusne vivait dans la même maison sauf le père et le fils. Beaucoup d'auteurs font de la R.C.U.H. avant tout une maladie auto-immunitaire.

Quoiqu'il en soit, il est par contre des facteurs péristasiques actuellement parfaitement individualisée et dont la responsabilité ne peut être mise en doute ; parmi les plus connus : les stress psychiques, affectifs surtout, et l'alimentation. Dans le service du Pr. J.J. DUBARRY c'est systématiquement qu'est pratiquée une enquête allergologique, alimentaire (Tests épicutanés, puis méthode de suppression - provocation de RINCKEL quand les tests épicutanés n'ont pas permis une désensibilisation spécifique).

La suppression de ces allergènes améliore considérablement et quelquefois guérit nombre de ces malades.

Finalement il est très probable qu'hérédité et environnement sont également impliqués dans le déterminisme de la maladie.

Et l'on peut penser que les facteurs d'environnement agissant seuls sont insuffisants à provoquer la maladie sauf chez un sujet génétiquement prédisposé, celui-ci ne faisant pas de recto-colite s'il n'est pas exposé à l'environnement spécifique.

III - LES RAPPORTS GENETIQUES DE LA MALADIE DE CROHN ET DE LA RECTO-COLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE

Il existe plusieurs faits permettant de rapprocher les caractères génétiques de deux affections :

.../...

. Coexistence des lésions histologiques spécifiques de chaque maladie chez le même individu.

. Association possible dans les deux cas avec la spondyl-arthrite ankylosante.

. Distribution identique dans la parenté.

En effet, dans les deux affections si un parent est atteint c'est plus souvent la mère que le père.

D'après R.B. MAC CONNELL (13), DE MATTEIS dans 32 familles de maladie de CROHN comprenant 72 sujets atteints note que l'association pathologique mère-enfant se voit 7 fois, l'association père-enfant 3 fois seulement.

Même chose dans la recto-colite.

Dans 5 publications relevées par MAC CONNELL, 20 fois la mère et l'enfant sont atteints, le père et l'enfant 4 fois.

Si dans ces deux colopathies la mère est plus souvent atteinte que le père il est possible que cela soit dû à un facteur héréditaire transmis plus volontiers par les femmes que par les hommes.

Pour MAC CONNELL il existe 3 relations possibles entre la maladie de CROHN et la recto-colite ulcéro-hémorragique.

1 - Il s'agit de la même maladie n'ayant qu'une seule base génétique et due au même environnement. Ceci est très improbable étant donné la dissemblance macroscopique et histologique, et le fait que les poussées de maladie de CROHN ne paraissent pas déclenchées par un stress psychique ou allergique.

.../...

2 - Les 2 affections sont dues aux mêmes facteurs environnants et peuvent donc se voir dans une même famille mais ces facteurs provoquent 2 pathologies différentes suivant le génotype sur lequel elles agissent.

Plusieurs faits plaident contre cette hypothèse :

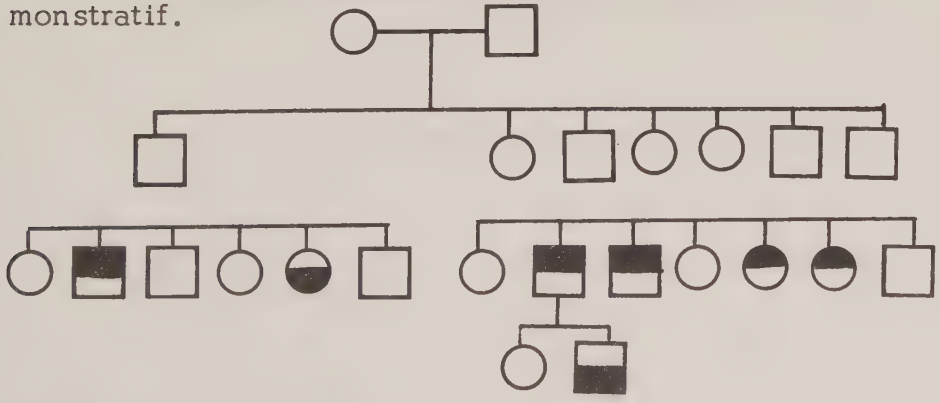
. la répartition géographique de la maladie de CROHN est plus nettement délimitée que celle de la recto-colite.

3 - Les facteurs d'environnement sont différents mais les 2 systèmes génétiques responsables de la prédisposition à ces deux affections sont composés d'un certain nombre de gènes identiques.

L'association possible avec la spondy larthrite ankylosante est un élément en faveur de cette hypothèse qui est en définitive la plus vraisemblable.

Elle expliquerait en particulier pourquoi les parents d'un sujet porteur de l'une des maladies sont plus exposés à faire l'autre.

Ce pedigree publié par P. SHERLOCK (3) est démonstratif.



Cette intrication des deux affections dans une même famille nous semble particulièrement importante. En effet, la pathologie colique non tumorale est actuellement en plein remaniement.

Les caractères respectifs de la maladie de CROHN du colon et de la recto-colite hémorragique ne sont pas aussi spécifiques qu'on pouvait le penser. Ainsi par exemple le stigmate histologique de la maladie de CROHN (la présence de cellules géantes) est inconstant et manque dans 20 à 30 % des cas. On ne sait même pas si "notre" recto-colite hémorragique avec ses exulcérations est la même maladie que la colite ulcéreuse des Anglo-Saxons avec ses ulcérations profondes.

Le problème est encore compliqué par l'individualisation de colites ulcéreuses dites cryptogénétiques que les uns (RACHET et BUSSON) (4) rapprochent de la recto-colite, tandis que d'autres (LOCKHART-MUMMERY, MORSON, VACHON) (20) en font une forme clinique du CROHN colique.

On peut donc soulever l'hypothèse que ces affections constituent une seule et même maladie et ne sont que les modes réactionnels différents d'un terrain génétique commun à des agressions elles-mêmes variables.

CONCLUSIONS

I - En Gastro-Entérologie, sans doute plus que pour d'autres appareils, l'importance du terrain s'impose dans de nombreuses circonstances cliniques, terrain sur lequel interviennent des facteurs péristasiques pour déclencher diverses affections. Mais ce terrain est souvent familial, impliquant la notion d'hérédité. De nombreux travaux sont venus apporter la preuve du rôle au moins prédisposant d'un facteur génétique dans diverses maladies digestives. Il nous a paru opportun d'en faire une étude d'ensemble.

Laissant de côté les glandes annexes, nous avons retenu au niveau du tube digestif proprement dit :

1°/ des affections où cette notion d'hérédité paraît en être la cause essentielle : les polyposes ;

2°/ d'autres affections où intervient, de façon moins évidente, un facteur génétique : l'ulcère, le cancer ;

3°/ d'autres affections encore où ce facteur est plus discutable. Nous verrons les faits sans pouvoir être formels dans nos conclusions : la R.C.H. et la maladie de Crohn.

II - Les ulcères gastro-duodénaux sont génétiquement transmis, mais il ne s'agit que d'une hérédité de prédisposition : des facteurs péristasiques sont nécessaires pour venir révéler la maladie qui, sans eux, restera latente.

Aux tenants d'une hérédité dominante, nous opposons une transmission sur un mode récessif car elle seule peut expliquer la totalité des pedigrees et la proportion de quatre ulcéreux pour une ulcéreuse.

Si le pourcentage théorique, spécifique de l'hérédité récessive, de 3 sujets sains et d'un taré dans une même fratrie n'est que rarement retrouvé, cela est dû à la brièveté des fratries humaines, à la plus ou moins grande violence des stress, à la variabilité de la pénétrance et de l'expressivité des gènes.

.../...

La transmission est polygénique, un gène étant lié au chromosone sexuel masculin X (ce qui explique la proportion de 4 ulcéreux pour 1 ulcéreuse), un autre au moins étant autosomique.

La prédominance parmi les ulcéreux, surtout duodénaux, de sujets du groupe O et non sécréteurs, fait penser que ce système génique intervient dans la transmission de la tare. Les résultats ne sont cependant pas toujours statistiquement significatifs.

III - A côté des facteurs extrinsèques qui interviennent d'une façon certaine dans le genèse des Cancers du tube digestif, il est nécessaire de tenir compte d'un facteur génétique, facteur de prédisposition.

La réalité de ce facteur génétique nous semble prouvée :

- par l'existence en dehors du tube digestif de tumeurs héréditaires, malignes (rétinoblastome) ou susceptibles de le devenir (xéroderma pigmentosum, neurofibromatose).

- par une prédisposition raciale, bien que puissent intervenir aussi des facteurs péristasiques.

- par l'existence de cancers familiaux de même localisation, surtout chez les jumeaux monozygotes.

- par les observations de cancers doubles ou multiples témoignant d'une prédisposition tissulaire.

L'étude de certains pedigrees évoque une transmission récessive, en particulier dans les observations familiales ou coexistent des ulcères (maladie à prédisposition génétique de type récessif) et des cancers gastriques.

Si un facteur génétique intervient, il s'agit d'un système polygénique complexe expliquant la prédominance ad-

.../...

mise par certains auteurs, de sujet du groupe A parmi les cancéreux gastriques.

Il n'y a, par contre, pas de différence significative suivant que les individus sont sécréteurs ou non, Lewis + ou Lewis -.

IV - Le calcul mathématique montre que les Polyposes sont transmises sur un mode dominant quelle que soit la forme clinique : diffuse, disséminée, DEVIC-GARDNER, PEUTZ-JEGHERS-TOURAINE.

Plusieurs théories s'affrontent en ce qui concerne la nature du matériel génétique.

Certains auteurs sont en faveur d'une transmission unigénique mais de pénétrance variable. Le tableau clinique serait plus ou moins complet suivant que la pénétrance est forte ou non. L'existence de formes "frontières" plaide pour cette théorie.

D'autres auteurs sont convaincus d'une transmission bi ou polygénique avec mutation.

V - L'existence d'un facteur génétique dans la transmission de la Maladie de CROHN et de la Recto-colite, semble prouvée par certains pedigrees, de même que par l'association avec la spondylarthrite ankylosante, affection génétiquement transmise.

Comme pour l'ulcère et les cancers et contrairement aux polyposes, il ne s'agit que d'une hérédité de prédisposition.

L'intrication du Crohn et de la recto-colite dans certaines familles, pose le problème de leur nature véritable. Il est possible qu'elles soient dues aux mêmes gènes, créant une prédisposition tissulaire colique, l'évolution vers l'une ou vers l'autre de ces deux affections dépendant de facteurs péristasiques différents.

.../...

VI - De tous ces faits, paraît pouvoir être retenue l'opposition entre les polyposes, affections à hérédité directe, dominante, apparemment unigénique et autosomique, et les autres affections où le facteur génétique n'est qu'un facteur de prédisposition. Il paraît alors récessif et polygénique. Nous le croyons obligatoire dans l'ulcère digestif.

Dans l'état actuel des connaissances, on ne saurait dire s'il est également obligatoire dans les cancers digestifs d'une part dans la R.C.H. et la maladie de Crohn d'autre part.

Il est probable que ce facteur génétique de prédisposition intervienne dans d'autres affections gastro-entérologiques, (peut-être dans la diverticulose et la hernie hiatale, certainement dans la maladie de Biermer et de Hirshprung). Ce sont les recherches que nous vous proposons de poursuivre maintenant.

-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
RAPPELS DE GENETIQUE	4
1/ Hérédité autosomique	6
. dominante	6
. récessive	10
. difficultés et exceptions aux lois de l'hérédité autosomique	12
a/ Difficultés statistiques	12
b/ Difficultés liées aux gènes eux-mêmes	13
c/ Difficultés liées à l'environnement	14
d/ Difficultés liées aux enquêtes génétiques	14
2/ Hérédité liée au sexe	15
a/ Caractères liés au chromosome Y	15
b/ Caractères liés au chromosome X	15
3/ Cas particulier des groupes sanguins A B O	17

.../...

1 - dans la salive 18

. sujets sécréteurs et non sécréteurs 18

. système LEWIS 19

2 - dans le suc gastrique 20

4/ La notion d'hérédité de prédisposition 20

5/ Symboles utilisés dans la transcription des pedigrees 21

L'HEREDITE DANS LES ULCERES GASTRO-DUODENAUX 23

1/ Incidence de la maladie ulcéreuse 25

2/ Facteurs imposant la notion de la transmission héréditaire de la maladie ulcéreuse 26

1 - Preuves expérimentales 26

2 - Incidence familiale de la maladie 27

3 - La maladie ulcéreuse chez les jumeaux 30

4 - Ulcère et facteur racial 32

3/ Cette hérédité est obligatoire 32

1 - Les fratries humaines 33

2 - Les facteurs péristasiques 33

3 - Pénétrance de la tare 39

4/ Mode de transmission de la tare 39

1 - Transmission sur un mode dominant 39

2 - Transmission sur un mode récessif 41

.../...

5/ Nature du matériel génétique 48

6/ Groupes sanguins et ulcère gastrique 49

1 - Variations des groupes sanguins suivant la localisation de l'ulcère au niveau de l'estomac 50

2 - Statut sécréteur et ulcère gastrique 51

7/ Groupes sanguins et ulcère duodénal 52

1 - L'ulcère duodénal et les groupes sanguins A B O 52

2 - Ulcère duodénal et caractère sécréteur 54

3 - Le gène LEWIS et l'ulcère duodénal 56

4 - Hypothèse concernant les relations entre le groupe sanguin O, le facteur non sécréteur et l'ulcère duodénal 57

. *protection de la muqueuse* 57

. *effet pléiotropique des gènes A B O et sécréteurs* 58

. *les autres théories* 61

- celle de LENNES 61

- celle de KAPLAN 62

8/ Conclusion 64

.../...

LE ROLE D'UN FACTEUR GENETIQUE DANS L'EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS 72

1/ Introduction 73

2/ Les arguments qui permettent d'admettre la possibilité d'un facteur génétique 75

1 - Arguments expérimentaux 75

2 - Arguments cliniques 78

a/ La transmission génétique de certaines tumeurs est formellement reconnue 78

b/ Le cas particulier du cancer de l'oesophage, de l'estomac et du gros intestin 79

- Le cancer de l'oesophage 80

1 - recherche d'un facteur racial 80

2 - incidence familiale du cancer de l'oesophage 81

3 - cancer de l'oesophage chez les jumeaux 89

4 - cancer de l'oesophage et groupes sanguins 89

- Le cancer de l'estomac 89

1 - le facteur racial 89

2 - l'étude des pedigrees 92

3 - les études statistiques 95

4 - cancer gastrique chez les jumeaux 98

.../...

5 - cancer de l'estomac et groupes sanguins, caractère sécréteur, groupe LEWIS 99

I - Groupe sanguin des cancéreux gastriques 99
II - Facteur sécréteur et cancer de l'estomac 101
III - Groupe LEWIS 102

- Les cancers du colon et du rectum 103

1 - le facteur racial 103

2 - l'étude des pedigrees 103

3 - l'étude statistique 104

4 - les cancers coliques et rectaux chez les jumeaux 106

5 - cancer du colon et groupe sanguin 106

3/ Essai d'interprétation 107

1 - Les cancers digestifs peuvent-ils être d'origine génétique ?107

. étude critique des pedigrees 107

. étude critique des arguments statistiques 107

. étude critique des cancers chez les jumeaux 109

. étude critique de la répartition des groupes sanguins dans les cancers digestifs 109

. étude critique du facteur racial 111

.../...

2 - les facteurs péristasiques 112

3 - Notion d'hérédité de prédisposition 114

GENETIQUE DES POLYPOSES DIGESTIVES 120

1/ La polypose recto-colique généralisée 121

1 - historique 121

2 - anatomie pathologique 122

3 - étude clinique 123

4 - pronostic des polyposes recto-coliques disséminées familiales 125

5 - incidence 127

6 - mode de transmission génétique de la maladie 127

2/ Le syndrome de GARDNER 132

1 - historique 132

2 - formes cliniques 134

3 - mode de transmission de la maladie 137

4 - nature du matériel génétique 139

3/ Le syndrome de PEUTZ-JEGHERS-TOURAINE 140

1 - Historique 140

2 - Rappel clinique 141

3 - Génétique du syndrome de PEUTZ-JEGHERS-TOURAINE 143

.../...

4/ Les autres polyposes 146

1 - La polypose mineure du colon et du rectum 146

2 - Polypose colique et tumeurs du système nerveux 147

3 - Polypose colique et gastrique 147

4 - Polypose gastrique 149

5 - Polypose avec pigmentation, alopécie et onychatrophie 149

ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE DE CROHN ET DE LA RECTO-COLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE 151

1/ Maladie de CROHN 152

A - Incidence 152

B - Les cas familiaux de la maladie de CROHN 153

C - La maladie de CROHN des jumeaux 155

D - Incidence familiale 156

E - Conclusions sur l'influence d'un facteur génétique dans la maladie de CROHN 157

2/ Recto-colite ulcéro-hémorragique 159

A - Incidence 159

B - La R.C.U.H. chez les jumeaux 160

C - Incidence familiale de la maladie 160

D - Conclusions sur l'influence d'un facteur génétique dans la recto-colite ulcéro-hémorragique 162

3/ Les rapports génétiques de la maladie de CROHN et de la recto-colite ulcéro-hémorragique 165

CONCLUSION 169

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES

1 - BERGER R.
Chromosomes et néoplasies.
Presse Méd. 1969, 77, 27, 965-966.

2 - BERTHON G.
Hérédité et pronostic de la polypose recto-colique généralisée.
Thèse 1959 Bordeaux, 25, 5039-19.

3 - CAZAL P.
Hémo-immunologie spéciale et appliquée.
Cours polycopiés par la Chaire d'Anatomie pathologique et hématologie.
Montpellier 1965.

4 - GOUDEMAND M. et DELMAS-MARSALET Y.
Immuno-hématologie.
Editions médicales Flammarion. Paris 1967.

5 - LAMY M.
Précis de génétique médicale.
Doin et Cie, Edit. Paris 1952.

6 - MAC CONNEL R.B.
The genetics of gastro-intestinal disorders.
Oxford University Press. Edit. London 1966.

7 - MAC CONNELL R.B.
The mechanism by which blood groups antigens influence gastro-intestinal disorders, in :
Procedings of the international Congress of Gastro-entérology (Leiden) 41-6.

8 - QUEVAUVILLIERS J., PERLEMUTER L., OBRASKA P., KOPF A.
Caractères Monofactoriels. 97-104.
Cahiers de Biologie 3. Masson et Cie. Edit. 1966.

9 - ROBERT J.M.
Les maladies génotypiques.
Vol. 20 et 23 in les Monographies médicales et scientifiques 1962.

.../...

10 - TOURAINE A.
L'hérédité en Médecine.
Masson et Cie, Edit. Paris 1955.

11 - TURPIN R. et LEJEUNE J.
Les chromosomes humains.
Gauthiers-Villars Edit. Paris 1965.

ULCERES

1 - *AIRD I., BENTALL H.H., MEHIGAN J.A. and ROBERTS J.A.F.*
The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus.
Brit. Med. J., 1954, ii.

2 - *AIRD I.*
Disucssions on the ABO blood groups and disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1955, 48, 139-40.

3 - *BALL P.A.J.*
Influence of the secretor and Lewis genes ou susceptibility to duodenal ulcer.
Brit. Med. J. 1962, ii , 948-50.

4 - *BEASLEY W.H.*
Blood groups of gastric ulcer and carcinoma.
Brit. Med. J., 1960, i , 1167-72.

5 - *BELLIARD J.P.*
Contribution à l'étude de l'évolution des ulcères gastro-duodénaux et des bulbites pseudo-ulcéreuses chez les enfants d'âge scolaire. A propos de XVIII observations.
Mémoire pour le C.E.S. Mal. App. Dig.
Bordeaux 1967. (non édité).

6 - *BONNET R.*
Nouvelles recherches sur la génétique de la maladie ulcéreuse. Sa prédisposition récessive liée au chromosome X.
Mém. pour le C.E.S. Mal. App. Dig. Bordeaux 1965 (non édité).

7 - *CAIN J.A.*
Possible significance of secretor.
Lancet, 1957, i , 213-3.

.../...

8 - CALVO F.F.
Ulcus duodenal en dos hermanos gemelos identicos
Xème Congrès Espagnol de Pathologie Digestive et de Nutrition. Tome II, 610-613.
Oviedo 1965.

9 - CHAUVENET A.
Les ulcères gastro-duodénaux familiaux.
J. Med. Bordeaux, 1952, 129, 12, 1180-1182.

10 - CLARKE C.A., EDWARDS J.W., HADDOCK D.R., HOWELS-EVANS A.W., MAC CONNELL R.B., SHEPPARD P.M.
ABO blod groups and secretor character in duodenal ulcer. Population and sibship studies.
Brit. Med. J. 1956, ii, 725-31.

11 - CLARKE C.A., COWAN W.K., EDWARDS J.W., HOWELL EVANS A.W., MAC CONNELL R.B., WOODROW J.C. and SCHEPPARD P.M.
The relation ships of the blood groups to duodenal and gastric ulceration.
Brit. Med. J., 1955, 11, 643-6.

12 - CLER A.R.
Les états ulcériformes dans les familles d'ulcéreux.
Thèse Bordeaux 1963, 143.

13 - COWAN W.K.
Blood groups and disease. ABH antigens on human duodenal cells.
Brit. Med. J. 1962, ii, 946-8.

14 - DAINTREE H.
Gastric ulcers blood group and acid secretion.
Gut., 1964, 5, 5, 402-411.

15 - DEMOLE M.
Notions récentes sur la nosologie des ulcères gastro-duodénaux.
Praxis. 1957, 40, 869-72.

.../...

16 - DOIG R.K.
Illness in twins. II . Duodénal ulcer.
Med. J. Australia, ii, 1957, 617-19.

17 - DOLL R., BUCH J.
Hereditary factors in peptic ulcers.
Ann. Eugen. 1950, 15, 135-46.

18 - DOLL R., SWYNNERTON B.F., NEWELL A.C.
Observations on blood group distribution in peptic ulcer and gastric ulcer.
Gut., 1960, 1, 31-5.

19 - DUBARRY J.J., PISOT Ch.
Ulcère digestif, maladie obligatoirement héréditaire.
Presse Médicale, 1956, 64, 81, 1857-58.

19 bis - DUBARRY J.J., TOURNERIE J., BERNARD J.P. et AUCHE Y.
Reflexions sur la génétique de la maladie ulcéreuse, à propos de trois familles d'ulcéreux.
J. Méd. Bordeaux, 1963, 7, 1095-1100.

20 - DUBARRY J.J., PISOT Ch., DUHAMEL J.
Importance du facteur héréditaire dans l'ulcère digestif.
World congress of gastro-enterology. Washington 1958.

21 - DUBARRY J.J., DUHAMEL J., DUBARRY E., TOURNERIE J.
La prédisposition héréditaire à caractère récessif de la maladie ulcéreuse.
Congrès Mondial de Gastro-Entérologie Munich 18 Mai 1962. Tome des communications KRUEGER, Bâle, Ed. 1963.

22 - DUBARRY J.J., DUBARRY E., BALERE.
Incidence familiale dans la maladie ulcéreuse.
Arch. Mal. App. Dig. 1959, 48, n° 6, 702.

.../...

23 - *DUBARRY J.J.*
Recherches sur le facteur héréditaire, dans la maladie ulcéreuse.
Atti Accad. Lancisiana Roma, 1964-1965, Fasc. 1, Noua Technica Grafica Roma 1966.

24 - *DUBARRY J.J.*
Sur l'hérédité ulcéreuse.
Revue de l'association des médecins de langue française. 1967, 3, 2, 71-7.

25 - *DUBARRY J.J., PISOT Ch., DUHAMEL J.*
Le facteur héréditaire de la maladie ulcéreuse.
Biol. Med. 1960, 49, 2, 178-200.

26 - *DUBARRY J.J., DUHAMEL J., DUBARRY E.*
Le facteur héréditaire dans la maladie ulcéreuse.
La Clinique, 1959, 533.

27 - *DUBARRY J.J., QUINTON A., CLER A.*
Les états ulcériformes primitifs dans les familles d'ulcéreux.
Gaz. Méd. de France, 1967, 2, 5207-5210.

28 - *DUBARRY J.J., JANET J.*
Réflexion à propos de l'âge de début de la maladie ulcéreuse.
Arch. Mal. App. Dig. 1957, 46, 1150-3.

29 - *DUBARRY J.J.*
Les facteurs révélateurs de l'ulcère digestif.
Presse Med. 1956, 64, 85, 1968, 70.

30 - *DUBARRY J.J., PISOT Ch., RIGALLAUD J. LEQUERLER Y.*
Etude statistique de l'hérédité et essai sur la génétique de la maladie ulcéreuse.
Arch. Mal. App. Dig., 1953, 42, 1222-6.

31 - *DUBARRY J.J., TOURNERIE J. et NEGRET.*
Réflexions à propos d'une fratrie d'ulcéreux (6 sur 7).
Arch. Mal. App. Dig. 1961, 12, 1424-6.

32 - *DUBARRY J.J., JANET J., LEQUERLER Y.*
Réflexion à propos de l'étude statistique de 1300 ulcères gastro-duodénaux.
Arch. Mal. App. Dig., 1955, 44, 377-381.

33 - *DUBARRY J.J., PISOT Ch.*
Importance de l'hérédité dans la maladie ulcéreuse.
IVème Cong. Int. Pathol. Géographique. 1957.
Vol. Rap. Communication, 314-317.
S. Karger. Edit. Bâle.

34 - *DUBARRY J.J., PISOT Ch., DUHAMEL J.*
Le facteur héréditaire dans la maladie ulcéreuse.
Communication au "Ist world congress of Gastro-Enterology. Whashington, 1958, Vol. communications du Congrès.

35 - *DUBARRY J.J., FAIVRE J., BERNARD J.P., BONNET R. et CLER A.*
A propos du facteur génétique de la maladie ulcéreuse. Les états ulcériformes dans les familles d'ulcéreux.
IIIème Congrès Mondial Gastro-Enterol. Tokyo, 1966, Tome des communications.

36 - *FOURGUETTE E.*
Hyperparathyroïdisme et ulcère gastro-duodénal.
Mémoire pour le C.E.S. Mal. App. Dig.
Bordeaux 1964 (non édité).

37 - *GOTI ITURRIAGA J.L.*
Grupos sanguineos y herencia en la ulcera gastro-duodenal.
Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Valladolid. 1964

38 - *GOTI ITURRIAGA J.L. and VELASCO-ALONSO R.*
Grupos sanguineos y ulcera peptica. Substancias antigenicas ABH yle a en la ulcera peptica.
Rev. Clin. Esp. 1965, 98, 119-29.

39 - *HANLEY W.B.*
Hereditary aspects of duodenal ulceration serum pepsinogen level in relation to ABO blood groups and salivary ABH secretor statues.
Brit. Med. J., 1967, , 936-40.

.../...

40 - *HORWICH L. and Coll.*
ABO blood groups in gastric bleeding.
Gut. 1966, 7, 6, 680-685.

41 - *IVY A.C., FLOOD F.T.*
Is susceptibility to peptic ulcer inherited ?
The occurence of ulcer in identical twins.
Gastro-Enterology, 1950, 14, 375-81.

42 - *JAVIER - LENTINI.*
Xème Congrès Espagnol de Path. Dig. et de la Nutrition. Tome II., 615-621. Oviedo 1965.

43 - *KAPLAN A.R., FISHER R., GLANVILLE E., POWELL W., KAMAION KOWSKI M., FLESHLER B.*
Différential taste sensitivities in duodenal and gastric ulcer patients.
Gastro-Enterology, 1964, 47, 604-9.

44 - *KUENSSBERG E.V.*
The duodenal ulcer and chronic bronchities family diseases.
Proc. Maj. Soc. Med. 1962, 55, 299-302.

45 - *LANGMANN M.J.S., DOLL R., SARRACI R.*
ABO groups and secretor statues in stomal ulcer.
GUT, 1967, 8, 2, 128-32.

46 - *LANGMANN M.J.S. and DOLL R.*
ABO blood group and secretor status in relation to clinical characteristics of peptic ulcers.
Gut, 1965, 6, 3, 270.

47 - *LENNES G.*
Point de vue nouveau sur les relations entre l'ulcère duodénal et les groupes sanguins ABO.
Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 1961, 7, 615-23.

48 - *LEVRAT M., BRETTE R., RICHARD M.*
Les ulcères gastro-duodénaux d'étiologie ou de pathogénie connues chez l'homme.
Arch. Mal. App. Dig. Avril 1953, 42, n° 4 532-62.

.../...

49 - LEVRAT M., LAMBERT R., TISSOT A.
Hérédité de l'ulcère gastro-duodénal et cas multiples familiaux.
J. Genet. Hum. 1962, 11, 22-50.

50 - LEVRAT M., LARBRE F., et RICHARD M.
Ulcère gastro-duodénal à début juvénile avec hérédité ulcéreuse double dans les lignées paternelles et maternelles.
Arch. Mal. App. Dig. 1954, 43, 11, 1001-10.

51 - LEVRAT M., WEGELIN J.E., MADONA M.
Le facteur héréditaire dans l'ulcère gastro-duodénal à propos d'un cas d'ulcère chez 2 jumelles.
Arch. Mal. App. Dig. 1951, 40, 11, 1239-40.

52 - LEVRAT M., TOLOT F., et NORMAND J.
L'ulcère duodénal des jumeaux univitellins.
Revue Méd. Franc. 1955, 36, 9, 609-14.

53 - LEVRAT M., LAMBERT et BOURRAT.
La maladie ulcéreuse, influence de l'hérédité et de l'environnement. L'ulcère gastro-duodénal des jumeaux.
Presse Med. 1960, 68, 12, 431-4.

54 - LEVRAT M., DESCOS L., DUPONT J.C.
Etiologie des ulcères gastro-duodénaux, facteurs constitutionnels et facteurs déclenchants.
J. Ag. 1968, 1,6 à 9, 103-107.

55 - LEVRAT M. et Coll.
Les facteurs héréditaires dans l'ulcère gastro-duodénal.
Arch. Mal. App. Dig. 1949, 38, 5-5, 481-6.

56 - LEVRAT M., LAMBERT R., PASQUIER J.
Recherche des facteurs étiologiques dans l'ulcère gastro-duodénal et ses complications.
Concours Médical 1964, 86,38, 5085-5096.

57 - LEVRAT M., TOLOT F., NORMAND J.
L'ulcère gastro-duodénal des jumeaux univitellins.
Rev. Lyon. Med. 1956, 5, 175-180.

.../...

58 - *LOBSTEIN J.J. and VOEGTLIN R.*
Répartition des groupes sanguins dans les populations de malades atteints d'ulcères gastro-duodénaux, de cancers gastriques ou de lithiase biliaire.
Strasbourg Med. 1959, 10, 426-40.

59 - *MAC CONNELL R.B.*
The genetic of gastro-intestinal disorders.
London. Oxford Medical Publications 1966.

60 - *MALHOTRA S.L., MAJUMDAR C.T., BARDOLOI P.C.*
Peptic ulcer in Assam.
Gut, 1964, 5, 4, 355-358.

61 - *MALHOTRA S.L.*
Peptic ulcer in India and its aetiology.
GUT, 1964, 5, 5, 412-416.

62 - *MARTIN S., MARTIN F., LEONARD J.P., JOUVENCEAUX A. et LAMBERT R.*
Sécrétion acide gastrique. Système de groupe ABO (H) et statut salivaire "sécréteur".
Arch. Mal. App. Dig. 1969, 58, 3, 139-148.

63 - *MILLIKEN J.C.*
Duodénal ulceration in children.
Gut, 1965, 6, 1, 25-28.

64 - *NEWMAN E., NAIFEH G.S., AUER J.E. and BUCHWALTER J.A.*
Secretion of ABH antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma.
Brit. Med. J. 1961, 1, 92-94.

65 - *PILOT M.L., LENKOSKI L.D., SPIRO H.M. et SCHAFER R.*
Ulcère duodénal chez l'un des deux jumeaux homozygotes.
Psychosom. Med. 1957, 19, 3, 221-7.

66 - *PISOT Ch., DUBARRY J.J., DUHAMEL J.*
L'ulcère digestif, maladie à prédisposition héréditaire récessive.
Journal de génétique humaine. 1957, 6, 320-32.

.../...

67 - PLOTZ M.
Ulcère gastrique chez 8 frères et soeurs.
Gastro-Entérology, 1950, 15, 4, 757.

68 - POURCELET J.P.
Parenté génétique de l'ulcère gastro-duodénal et de la mucoviscidose.
Mémoire pour le C.E.S. Mal. App. Dig. Bordeaux 1964 (non édité).

69 - RAMOS E.F.
Ulcère duodénal chez deux jumeaux univitellins.
Rev. Clin. Espan. 1951, 42, 1, 44-6.

70 - RIGALLAUD J.
Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal.
Thèse Bordeaux 1948.

71 - SIEVERS M.L.
Hereditary aspects of gastric secretory function. Race and ABO blood groups in relation ships to acid and pepsin production.
Amer. J. Med., 1959, 27, 246-55.

72 - SOCHA W.
Les groupes sanguins ABO dans le cancer de l'estomac et dans les ulcères gastro-duodénaux.
Bull. Ass. Franc. Cancer, 1960, 47, 126-153.

73 - VACHON, LEHMANN et CHEVALIER R.
A propos des ulcères gastro-duodénaux familiaux : ulcère chez deux jumeaux univitellins.
Arch. Mal. App. Dig. 1950, 39, 9-10.

74 - VAGUE J. et FAVIER G.
Note sur l'hérédité de l'ulcère gastro-duodénal.
Arch. Mal. App. Dig. 1953, 42, 718-20.

75 - WATKINSON G.
The incidence of chronic peptic ulcer found at necropsy.
Gut, 1960, 1, 14-30.

.../...

76 - *WILSON T.R.*
Strain and sex differences in gastric ulceration in restrained rats.
A. Ge. Me. Ge. 1967, 16, 3, 310-316.

77 - *WRIGHT J.I., GRANT A. et JENINGS D.I.*
Ulcère duodénal familial.
Lancet, 1955, 269, 6904, 1314-8.

Note : L'index bibliographique contient essentiellement les références postérieures à 1960. Pour les références antérieures, se reporter à la publication de J.J. DUBARRY, Ch. PISOT et J. DUHAMEL : Le facteur héréditaire de la maladie ulcéreuse. Biol. Med. 1960, 49, 2, 71-77.

CANCERS

1 - *AIRD I., BENTALL H.H.and ROBERTS J.A.F.*
A relation ship between cancer of stomach and ABO blood groups. Brit. Med. J., 1953, 1, 799-801.

2 - *AIRD I., BENTALL H.H., MEHIGAN J.A., FRASER, ROBERTS J.A.*
The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchies. Brit. Med. J. 1954, 11,315-321.

3 - *AIRD I.*
Discussions on the ABO blood groups and disease. Proc. Roy. Soc. Med., 1955, 48, 139-140.

4 - *AMIEL J.L.*
Carcinogénèse, facteurs génétiques.
Rev. Prat. 1963, 13, 10, 1125-1134.

5 - *ASHLEY J.B. and DUNCAN DAVIES H.Y.*
Gastric cancer in Wales.
Gut, 1966, 7, 542-548.

6 - *AVERY JONES F. (London)*
The epidemiology of gastric cancer with special reference to causation. 3ème Congrès mondial de Gastro-Entérologie. Tokyo 1966, 1, 93-98.

7 - *BESSAS G. et MICHALAS S.*
Sur 3 cas de cancer familial (dégénérescence cancéreuse d'un xeroderma pigmentosum).
Sem. Hôp. Paris 1969, 14,911-913.

8 - *BILLINGTON B.P.*
Gastric cancers relation ships between ABO blood groups site and epidemiology. Lancet 1956, 11, 859-862.

.../...

9 - *BILLINGTON B.P.*
A note on ABO blood group distribution in carcinoma of the oesophagus and cardia. Aust. Ann. Med., 1957, 6, 56-57.

10 - *BURREL R.J.W.*
Esophageal cancer among bantu in the transkei. J. Nat. Cancer Inst., 28, 495-514.

11 - *CHAVY A., PIET R.*
A propos des cancers multiples simultanés ou successifs.
Gaz. Med. France, 1962, 1, 11, 391-401.

12 - *CLARKE C.A. and Mc CONNELL R.B.*
Six cases of carcinoma of oesophagus occuring in one family.
Brit. Med. J., 1954, 11, 1137-1138.

13 - *CRUZE K., CLARKE J.S. and ELFARRA S.*
Familial aspects of gastric adenocarcinoma. Report of 13 patients. Amer. J. Dig. Dis., 1961, 6, 7-10.

14 - *DESAI R.G. and CRECER W.P.*
Salivary secretion of A, B and H substances in cancer in Japan and the U.S.A.
Transfusion 1964, 4, 188-194.

15 - *DESAIVE P.*
Considérations statistiques et anatomo-cliniques sur 308 cas de cancers multiples.
Acta Gastro-Ent., Belgica, 1956, 19, 769-780.

16 - *DOLL R., DRANE H. and NEWELL A.C.*
Secretion of blood group substances in duodenal gastric and stomal ulcer, gastric carcinoma and diabetes mellitus. Gut 1961, 2, 352-359.

17 - *DOLL R., SWYNNERTON B.F. and NEWELL A.C.*
Observations on blood groups distribution in peptic ulcer and gastric ulcer. Gut 1960, 1, 31-35.

.../...

18 - *DUBARRY J.J. et DUBOURG G.*
Deux cas de cancer double de l'estomac et du rectum.
Arch. Mal. App. Dig. 1948, 37,

19 - *DUBARRY J.J., AUCHE Y., BERNARD J.P.*
Cancers digestifs familiaux.
Gaz. Méd. Fr. 1963, 70,21, 3195-3202.

20 - *DUBARRY J.J.*
L'importance d'un facteur génétique dans les cancers digestifs. La prédisposition cancéreuse héréditaire.
Pres. Méd. 1968, 76, 17, 793-796.

21 - *J.J. DUBARRY, J. NEBOIT-MOMBET.*
Réflexions sur le facteur héréditaire dans le cancer à propos de quelques cas digestifs familiaux. Rev. U.M.F.I.A., 1957, 174,19-22.

22 - *DUBARRY J.J., FAIVRE J., PILLEGAND B.(Bordeaux)*
Digestive cancers in the same family. Cancerous predestination. 3ème Congrès mondial de Gastro-Entérologie Tokyo 1966 Proceedings 1,130-134.

23 - *DUBARRY J.J.*
Colloque sur l'épidémiologie des cancers digestifs. Essai sur le rôle d'un facteur génétique.
IVème Jornadas Hispano-Francesas de Gastro-Enterologia, 257-282.

24 - *DUNN J.E. and Coll.*
Gastro intestinal cancer among the ethnic groups in California. 3ème Congrès Mondial de Gastro-Entérologie Tokyo 1966, 1, 35-42.

25 - *GIRARD M.*
Hérédité et cancer gastrique.
Arch. Mal. App. Dig., 1954, 43,758-762.

26 - *GORER P.A.*
The genetic interpretation of studies on cancer in twins.
Ann. Eugen. (London) 1937, 8, 219-232.

.../...

27 - GOTI ITURRIAGA J.L.
Epidemiologia del cancer gastrico en Viscaya.
Rev. Clin. Esp. 1967, 105, 7, 20-32.

28 - GOTI-ITURRIAGA J.L. (Bilbao)
Study of gastric cancer in Viscaya (Spain).
3ème Congrès mondial de Gastro-Entérologie, Tokyo 1966, 1, 143-146.

29 - GRAHAM S. and LILIENFELD A.M.
Genetics studies of gastric cancer in humans ; an appraisal. Cancer (Philad.) 1958, II, 945-958.

30 - GREGOR O., TOMAN R., PASTOROVA J. and DRNKOVA U.
Prague.
Epidemiology of cancer of the stomach and others parts of the alimentary tract.
3ème Congrès mondial de Gastro-Entérologie, Tokyo 1966, 1, 84-91.

30 bis - GUIJOSA - PERNUS J.
Herencia tumoral. Su significacion en el cancer humano.
Editorial paz montalvo. Madrid 1950.

31 - HADDOCK D.R. and MAC CONNELL R.B.
Carcinoma of stomach and ABO blood groups.
Lancet, 1956, ii, 146-147.

32 - HAGY G.W.
A familial study of gastric carcinoma.
Amer. J. Hum. Genet., 1954, 6, 434-447.

33 - HARTMANN O. and STAVEM P.
ABO blood groups and cancer.
Lancet 1964, 1, 1305-1306.

34 - HAUGE M. and HARVALD B.
Malignant growths in twins. Acta Gent., 1961, (Basel) 11, 372-378.

35 - HIGGINSON J. and OETTLE A.G.
Cancer incidence in the bantu and cape coloured races of South Africa.
J. Nat. Cancer Inst., 1960, 24, 589-671.

.../...

36 - HOWEL-EVANS W., Mc CONNELL R.B., CLARKE C.A. and SHEPPARD P.M.
Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris and plantasis. (Tylosis). A study of two families.
Qart. J. Med., 1958, 27, 413-429.

37 - HUGUES D.T.
The role of chromosomes in the characterisation of human neoplasms.
Europ. J. Cancer., Pergamon Press. (London) 1965, 1, 233-243.

38 - JARVIK L.F. and FALEK A.
Comparative data on cancer in ageing twins.
Cancer (Philad.) 1962, 15, 1009-1018.

39 - JENNINGS D., BALME R.H. and RICHARDSON J.E.
Carcinoma of stomach in relation to A B O blood groups. Lancet 1956,ii , 11-12.

40 - KOLLER P.C.
Heredity and cancer.
The Practitionner : symposium on malignant disease 1959, 182, 693-701.

41 - KOPF P., ZEITOUN P. et BONFILS S.
Les formes familiales du cancer de l'estomac.
Arch. Mal. App. Dig. 1967, 56, 9, 827-840.

42 - LI KUANG-HENG, KAO JUN-CH'UAN and WU YING-K'AI.
A survey of the prevalence of carcinoma of the oesophagus in north China.
Chin. Med. J., 1962, 81,489-494.

43 - MC CONNELL R.B.
The genetics of gastro-intestinal disorders "Oxford University Press", Edit. London 1966.

44 - MACKLIN M.T.
The ide of heredity in gastric and intestinal cancer.
Gastro-Enterology 1955, 29, 507-511.

45 - MACKLIN M.T.
Inheritance of cancer of the stomach and large

.../...

intestine in man.
J. Nat. Cancer Inst., 1960, 24, 551-571.

46 - *MADDOCK C.R.*
Environnement and heredity factors in carcinoma of the stomach.
Brit. J. Cancer 1966, 20, 660-669.

47 - *MILITZER R.E.*
Carcinoma of the stomach in identical twins.
Amer. J. Cancer, 1935, 25, 544-550.

48 - *MOERTEL C. G., BARGEN J.A. and DOCKERTY M.B.*
Multiple carcinoma of the large intestine. A review of the literature and a study of 261 cases. Gastro-Enterology, 1958, 34, 85-98.

49 - *MOSBECH J.*
ABO blood groups in stomach cancer.
Acta Genet. (Basel), 1958, 8, 219-227.

50 - *MOSBECH J. and VIDEBAEK A.*
On the etiology of esophagal carcinoma.
J. Nat. Cancer Inst., 1955, 15, 1665-1673.

51 - *NEWMAN E., NAIFEH G.S., AUER J.E. and BUCKWALTER J.A.*
Secretion of A B H antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma.
Brit. Med. J., 1961, I, 92-94.

52 - *RAVINA A.*
Le rôle de l'environnement et de l'hérédité dans la fréquence des cancers et des leucémies.
Presse Méd., 1968, 76,11, 541-543.

53 - *SERAFINO X et coll.*
Cancers du côlon droit, à tous égards comparables et ayant apparu et évolué simultanément chez 2 soeurs jumelles.
Soc. Med. Afrique Noire de Langue Française.
Séance du 7 Mai 1962.

54 - *SOCHA W.*
Les groupes sanguins A B O dans le cancer de l'estomac et les ulcères gastro-duodénaux.
Bull. Ass. Fr. Cancer, 1960, 47, 126-153.

.../...

55 - *SOTGIU G. and PISI E. (Bologna)*
Epidemiology of the gastro-intestinal cancer in Italy.
3ème Congrès Mondial de Gastro-Entérologie, Tokyo 1966, I, 20-34.

56 - *STATE D., VARGO R.L. and WANGESTEEN O.H.*
Attempt to identify likely precursors of gastric cancers.
J. Nat. Cancer Inst., 1947, 7, 379-384.

57 - *VIDEBAEK A. and MOSBECH J.*
The etiology of gastric carcinoma elucidated by a study of 302 pedigrees.
Acta Med. Scand., 1954, 149, 137-159.

58 - *WOOLF C.M.*
The incidence of cancer in the spouses of stomach cancer patients.
Cancer (Philad.) 1961, 14, 199-200.

59 - *WOOLF C.M.*
A genetic study of carcinoma of the large intestine.
Hum. Genet., 1958, 10,42-47.

60 - *WOOLF C.M.*
A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach.
Amer. J. Hum. Genet., 1956, 8, 102-109.

61 - *WOOLF C.M. and ISAACSON E.A.*
An analyses of 5 stomach cancer families in the state of Utah.
Cancer Philad., 1961, 14, 1005-1016.

62 - *WYNDER E.L. and IRWIN J.R.*
A study of etiological factors in cancer ot the esophagus. Cancer (Philad.) 1961, 14, 389-413.

POLYPOSES

1 - *BARTHOLOMEW L.G., MOORE C.E., DAHLIN D.C. and WAUGH J.M.*
Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation.
Surg. Gynec. Obstet. 1962, 115, 1-11.

1 bis - *T. BERARDI, P. GINEVRINO, G. NIGRI.*
La sindrome de Gardner. Ras. Ital. Gastrenterol 1969, 15, 161-81.

2 - *BERTHON G.*
Hérédité et pronostic de la polypose recto-colique généralisée.
Thèse Bordeaux 1959.

3 - *BERTRAND J.*
La polypose recto-colique.
Revue du Prat. 1969, 19, n° 12, 1787-1799.

4 - *BOLEY S.J., MCKINNON W.M.P. and MARZULLI V.F.*
The management of familial gastro-intestinal polyposis involving stomach and colon.
Surgery, 1961, 50, 691-6.

5 - *DAYDREIN J.*
Les associations anatomo-cliniques des polyposes digestives.
Thèse Bordeaux 1962.

6 - *DUBARRY J.J., TOURNERIE J., DUBARRY E. et DAYDREIN J.*
Polyposes coliques et polypes disséminés : les cas litigieux.
Arch. Mal. App. Dig. 1962. Numéro spécial de la réunion annuelle de la Société Française de Proctologie

7 - *DUBARRY J.J., TOURNERIE J., DUBARRY E., BERNARD J.P.*
Le problème de l'hippocratisme digital dans la polypose recto-colique.
Arch. Mal. App. Dig. 1962, 51, 1-2, 94-99.

.../...

8 - *DUBARRY J.J., AUCHE Y., BERNARD J.P., FAIVRE J.*
Certaines lésions d'accompagnement des polyposes digestives peuvent-elles entrer dans le cadre des manifestations paranéoplasiques ?
Rev. Ass. Med. Langue Fr. 1966, 2, 4, 157-158.

9 - *DUBARRY J.J.*
Reflexiones sobre la poliposis recto-colica generalizada
Rev. Esp. Enferm. Ap. Digest. y nutr. 1961, 20, 4, 3-16.

10 - *DUBARRY J.J. et ESQUIROL P.*
Polypose recto-colique dégénérée familiale et tumeurs conjonctives multiples (syndrome de Gardner).
Soc. Nat. Fr. Gastro-Entérologie, 1961.
Arch. Mal. App. Dig. 1961, 50, 7-8, 736-744.

11 - *DUBARRY J.J., TOURNERIE J., BERNARD J.P., MARQUIER A.*
Un second cas personnel de syndrome de Devic-Gardner.
2ème Jornadas Hispano-Francesas de Pathologia-Digestiva.
Pamplona 1961. Revista de medicina des estudio general de navarra. 1961, 5, 360-63.

12 - *DUBARRY J.J., AUCHE Y., BERNARD J.P., VINCENDEAU J., HYACINTHE R.*
Eunuchoïdisme chez un sujet de 24 ans recto-colectomisé à 12 ans pour polypose recto-colique familiale.
Considérations sur les infantilismes de la polypose recto-colique.
Arch. Mal. App. Dig. 1964, 53, 11, 1241-1247.

13 - *DUBARRY J.J.*
Polypose, états précancéreux et cancers du colon.
Revue du Prat. 1963, 13, 2, 2, 205-218.

14 - *DUBARRY J.J., FAIVRE J., LE BRAS H., QUINTON A.*
Formes de transition entre le syndrome de Gardner et le syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine.
Participation au colloque sur les polypes digestifs Congrès International de Gastro-Entérologie Prague 1968.

.../...

15 - *DUBARRY J.J., BERNARD J.P., AUCHE Y.*
Conférence aux Journées de l'Union Médicale Latine de Rome, Avril 1964.
Bulletin de l'UMFIA, 1965, 207, 2, 47-63.

16 - *DUHAMEL J., BERTHON G., et DUBARRY J.J.*
Etude mathématique de l'hérédité de la polypose recto-colique.
Journal de Génétique Humaine 1960, 9, 1-2, 65-77.

17 - *DUKES C.E.*
Pre-cancerous condition of the colon and rectum.
J. Roy. Coll. Surg. Edinb., 1958, 3, 182-192.

18 - *EVANS R.W.*
Pathology in British Encyclopedia
Medical Progress, 1963, 298-314, London.

19 - *GARDNER E.J.*
A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum.
Amer J. Hum. Genet., 1951, 3, 167-176.

20 - *GARDNER E.J.*
Follow-up. Study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts.
Amer. J. Hum. Genet. 1962, 14, 376-90.

21 - *GASTARD J., LOUSSOUARN J., ALLANIC H. et VIVIEN P.*
Syndrome de Gardner.
Compte-rendus S. Gastro-Entéro. Ouest, 1966.
Rev. Fr. Gastro-Ent. 1967, 26, 55.

22 - *GORLIN R.J. and CHAUDHRY A.P.*
Multiple osteomatosis, fibromas, lipomas and fibrosarcomas of the skin and mesentey epidermoïd inclusion cysts of the skin, leiomyomas and multiple intestinal polyposis : a heritable disorder of connective tissue,
New. Engl .J. Med. 1960, 263, 1151-1158.

22 bis - *GOUVEIA MONTEIRO J.*
Polipose familiar do colon.

.../...

Jornal do medico (Coimbra) XLVII - 1962, 3-30.

23 - *HYACINTHE R.*
L'infantilisme dans la polypose digestive.
Thèse Med. Bordeaux 1963.

24 - *KIKMAT HAKIM.*
Un cas familial de syndrome de Gardner.
Thèse Bordeaux 1966, 519.

25 - *KUTSCHER A.H., ZEGARELLI E.V., RANKOW R.H. and SLAUGTER T.*
Incidence of Peutz-Jeghers syndrom : date derived from a survey of hospitals.
Amer. J. Dig. Dis. 1960, 5, 576-7.

26 - *LAMBLING A. et Coll.*
Syndrome de Gardner. Présentation d'une observation.
Arch. Mal. App. Dig. 1965, 54, 1-2, 108.

27 - *MAC ALLISTER A.J.*
Seventeen patients with Peutz-Jehgers syndrom in for generations.
Amer. J. Surg. 1967, 114, 839-843.

28 - *MAC CONNELL R.B.*
The genetics of gastro-intestinal disorders
Oxford Monographes on medical genetics.
Oxford Medical. Publications London 1966.

29 - *Mc KUSICK V.A.*
Gentic factors in intestinal polyposis.
J. Amer. Med. Ass., 1962, 182, 271-7.

30 - *OLDFIELD H.C.*
The association of familial polyposis of the colon with multiple sebaceous cysts.
Brit. J. Surg. 1954, 41, 534-41.

31 - *REED T.E. and NEEL J.V.*
A genetic study of multiple polyposis of the colon (with an appendix deriving a method of estimating relative fitness).
Amer J. Hum. Genet., 1955, 7, 236-263.

.../...

32 - *RICHARDS R.C. and WOOLF C.*
Solitary polypes of the colon and rectum.
A study of inherited tendancy.
Amer. Surg. 1956, 22, 287-94.

33 - *ROXBURGH R.A.*
The case of total gastrectomy in multiple polyposis of the stomach.
Gut. 1962, 3, 224-31.

34 - *SIGUIER F., GODEAU, LEVY R., BINET J.L. et LORTAT-JACOB O.*
Un cas de syndrome de Gardner.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris. 1963. 114, 4, 267-273.

35 - *THOMAS K.E. and coll.*
Natural History of Gardner's syndrom.
Amer. J. Surg. 1968, 115, 218-226.

36 - *TOURAINE R. et CIVATTE J.*
Tumeurs de nature épithéliale.
Tumeurs du système pigmentaire.
Revue du Prat., 1968, 18, 34, 4983-5134.

37 - *TOURNERIE J., DUBARRY E. et DAYDREIN J.*
Polyposes coliques et polypes disséminés.
Arch. Mal. App. Dig. (Soc. Proctologie) 1961, 50, 9 bis, 98-100.

38 - *TURCOT J., DESPRES J.P. ST PIERRE F.*
Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon : report of two cases.
Dis. Colon Rect., 1959, 2, 465-8.

39 - *VEALE A.M.O.*
Clinical and genetic problems in familial intestinal polyposis.
Gut., 1960, 1, 285-290.

40 - *WOOLF C.M., RICHARDS R.C. and GARDNER E.J.*
Occasional discrete polypes of colon and rectum Showing inherited tendancy in Kindred, Cancer.
Philad. 1955, 8, 403-408.

.../...

Note

L'index bibliographique contient essentiellement les références postérieures à 1960. Pour les références antérieures, se reporter à la thèse de G. BERTHON : Hérédité et pronostic de la polypose colique généralisée. BORDEAUX 1959.

MALADIE DE CROHN ET RCH 215

1 - ACHESON E.D.
The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion.
Gut 1960, 1, 291-293.

2 - ACHESON E.D.
Ulcerative colitis in the United States army in 1944.
Gastro-enterology 1963, 44, 7-19.

3 - ALMY and SHERLOCK P.
Genetic aspect of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastro-enterology 1966, 51, 5, 757-763.

4 - BUSSON A., CHOME J.
Colites ulcéreuses cryptogénétiques et rectocolites hémorragiques. Arch. Mal. App. Dig. 1967, 56, 6, 563-576.

5 - CORNES J.S. and STECHER M.
Primary Crohn's disease of the colon and rectum.
Gut 1961, 2, 189-201.

6 - CRISMER R., DREZE C. et DODINVAL P.
Maladie de Cröhn à localisation iléo-caecale chez des jumeaux univitellins.
Arch. Mal. App. Dig., 1963, 52, 957-969.

7 - CROHN B.B. and YARNIS H.
Regional ileitis. 2nd ed., New-York, 1958.

8 - CROHN B.B.
The broadening conception of regional ileitis.
Amer. J. Dig. Dis., 1934, 1, 97-99.

9 - FELSEN J. and WOLARSKY W.
Familial incidence of ulcerative colitis and

.../...

ileitis.
Gastro-enterology 1955, 28, 412-417.

10 - *HOUGHTON E.A.W. and NAISH J.M.*
Familial ulcerative colitis and ileitis.
Gastro-enterology, 1958, 89, 65-74.

11 - *LEVRAT M., PEYCELON R. et LAMBERT R.*
Une observation d'iléite de Cröhn.
Terrain prédisposant constitutionnel.
Arch. Mal. App. Dig., 1962, 51, 1201-1203.

12 - *LYONS C.K. and POSTLETHWAIT R.W.*
Chronic ulcerative colitis in twins.
Gastroenterology 1948, 10, 545-550.

13 - *MAC CONNELL R.B.*
The genetics of gastro-intestinal disorders.
Oxford Medical Publications, London 1966.

14 - *METZGER H.N. and FROBESE A.S.*
Terminal ileitis in a 15 year old boy and in the mother 19 years previously.
Gastro-enterology 1956, 31, 439-443.

15 - *MONGES A., LEGRE M., GEROLAMI A. et TAVERNIER R.*
Rectites et recto-colites hémorragiques familiales (à propos de 2 observations).
IVèmes Journées Occitanes Hispano-Françaises de Gastro-entérologie, Bilbao, 3-6 Août 1967.

16 - *MONGES A., LEGRE H., RAMPAL M., TRONCONI J.C., BOUCHER J.*
L'incidence familiale dans la maladie de Cröhn et la recto-colite hémorragique.
A propos de 3 observations familiales.
Arch. Mal. App. Dig., 1968, 57, 4-5, 514-515.

17 - *MORRIS P.J.*
Familial ulcerative colitis.
Gut 1965, 6, 2, 176-178.

.../...

18 - *SHERLOCK P., BELL M., STEINBERG H. and ALHY T.P.*
Familial occurence of regional enteritis and ulcerative colitis.
Gastro-enterology 1963, 45, 413-420.

19 - *STEIGMAN F. and SHAPIRO S.*
Familial regional enteritis.
Gastro-enterology 1961, 40, 215-218.

20 - *VACHON A., PALIARD P., GAUTHIER J., TETE R., GUILLAUD*
Colites et iléo-colites ulcéreuses essentielles.
Arch. Mal. App. Dig., 1969, 58, 3, 101-122.

21 - *WEBB L.R. Jr.*
The occurence of chronic ulcerative colitis in twin males.
Gastro-enterology 1950, 16, 523-524.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes Condisciples, Je promets et Je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, Je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais ou les soignerais sans salaire ni engagement.

Si Je remplis ce Serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si Je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu
Le Doyen :

H. BRICAUD

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J.J. DUBARRY

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 20 Octobre 1969
Le Recteur de l'Université :
J. BABIN